UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1939-1940. — N° 104

LE DÉSÉQUILIBRE HYDRO-MINÉRAL DANS LA MALADIE D'ADDISON

SES COROLLAIRES AU POINT DE VUE DU DIAGNOSTIC ET DU TRAITEMENT

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 15 mars 1940

PAR

Pierre-Louis-Jean-Baptiste SCHMIDT

Ancien interne des Hospices civils de Metz
Diplômé d'Hygiène et de Médecine sociale
Diplômé de Microbiologie

Né à STRASBOURG (Bas-Rhin), le 13 mai 1912.

Examinateurs de la Thèse :

MM. DAMADE, professeur ..... *Président.*
WANGERMEZ, professeur ..... *Juges.*
PIÉCHAUD, agrégé ..... *Juges.*
AURIAC, agrégé ..... *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1940

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536526_0025

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1939-1940. — N° 104

LE DÉSÉQUILIBRE HYDRO-MINÉRAL DANS LA MALADIE D'ADDISON

SES COROLLAIRES AU POINT DE VUE DU DIAGNOSTIC ET DU TRAITEMENT

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 15 mars 1940

PAR

Pierre-Louis-Jean-Baptiste SCHMIDT

Ancien interne des Hospices civils de Metz
Diplômé d'Hygiène et de Médecine sociale
Diplômé de Microbiologie

Né à STRASBOURG (Bas-Rhin), le 13 mai 1912.

Examinateurs de la Thèse

MM. DAMADE, professeur ..... *Président.*
WANGERMEZ, professeur ..... *Juges.*
PIÉCHAUD, agrégé ..... *Juges.*
AURIAC, agrégé ..... *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.
ASSESSEUR : M. LABAT.
DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY, A. MANDOUL.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	N.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	DAMADE.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ
Anatomie	VILLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY, CHARRIER (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	MAGENDIE.
Physiologie	FRANCK.	id.	POUYANNE.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	Obstétrique	RIVIÈRE.
id.	DELMAS-MARSALET.	id.	MAHON.
id.	DE GRAILLY.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	FONTAN.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	DERVILLÉE.	Physique médicale	AURIAC.
id.	SARIC.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	CASTAGNOU.
id.	DUBARRY.	Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	LOUBAT.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	GRANGER.
id.	DARGET.	Histoire natur. médicale et parasitologie	R. MANDOUL.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	JEANNENEY.	Ophtalmologie	CABANNES (en congé).
Accouchements	RIVIÈRE.	Physique médicale et pharmaceut que	AURIAC.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Anatomie	J. BEAUVIEUX.
Puériculture	FAUGÈRE.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.	Botanique	GIRARD.
Médecine légale	DERVILLEE.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Urologie	DARGET.	Bactériologie	MOUREAU.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	PETITEAU.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

Qui ont fait pour moi de très grands sacrifices.

Qu'ils acceptent l'hommage de ce petit travail comme signe de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MON FRERE

A MA SŒUR

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur AMBARD

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de médecine de Strasbourg,
Directeur de la Clinique médicale B,
Officier de la Légion d'honneur,

Qui devait présider cette thèse dont il nous a inspiré le sujet.

Qu'il veuille accepter l'expression de notre gratitude pour la bienveillance qu'il nous a témoignée durant nos études.

Au Pharmacien-Capitaine SERVANTIE

Docteur en Médecine et en Pharmacie,
Chef adjoint du Laboratoire de biologie à l'Hôpital Saint-André de Bordeaux,
Croix de guerre,

Au Médecin-Lieutenant STAHL

Docteur en médecine,
Chargé de cours à la Faculté de Médecine de Strasbourg,
Chef de Clinique médicale,

Qui nous ont accordé leurs précieux conseils pour l'élaboration de cette thèse.

Nous leur exprimons notre bien vive reconnaissance.

A NOS CHEFS DE L'HOPITAL CIVIL DE METZ

Monsieur le Docteur ALLIMANT

Médecin-chef du Service infantile.

Qui nous a appris à aimer et à soigner les enfants.

Nous l'en remercions bien sincèrement et nous le prions de croire à notre entier dévouement.

Monsieur le Docteur JUNG

Médecin-chef dt Service chirurgical.

Qui a cultivé en nous la conscience professionnelle et l'esprit de décision, en témoignage de notre respectueux attachement.

Monsieur le Docteur REISS

Médecin-chef du Service interne.

Monsieur le Docteur GÉRARD

Radiologiste.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE STRASBOURG

AUX MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE BORDEAUX

A NOS JUGES

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur Le Professeur DAMADE

Professeur d'Anatomie pathologique et de Microscopie clinique,
Médecin des Hôpitaux,
Croix de guerre.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre très respectueuse gratitude.

LE

DÉSÉQUILIBRE HYDROMINÉRAL

DANS LA MALADIE D'ADDISON

SES COROLLAIRES AU POINT DE VUE DU DIAGNOSTIC ET DU TRAITEMENT

INTRODUCTION

> « Cette affection se développe de façon insidieuse avec de l'adynamie et de l'apathie. A ces manifestations s'ajoutent des troubles de l'appareil digestif et une pigmentation de la peau et des muqueuses; ces malades succombent à la suite d'une cachexie progressive, parfois après des manifestations aiguës. L'autopsie montre presque toujours des lésions des deux surrénales, le plus souvent une caséification tuberculeuse de ces glandes. »
>
> (Thomas Addison.)

En 1855, Thomas Addison publia une monographie incomparable sur le syndrome qui porte son nom et le rattacha à des lésions tuberculeuses des capsules surrénales.

I. — Nous savons aujourd'hui, non seulement que la maladie d'Addison a bien pour origine pathogénique l'altération des surrénales qu'on y rencontre, mais encore qu'elle est essentiellement liée, quant à ses symptômes cardinaux, à une déficience de leur partie corticale.

Cette notion d'une importance extraordinaire a été établie par les physiologistes qui ont étudié :

a) d'une part, les changements résultant chez l'animal de la destruction partielle ou totale des glandes surrénales;

b) d'autre part, les effets respectifs des extraits médullaires et corticaux de ces glandes.

a) Brown-Séquard en 1856, puis Abelous et Langlois nous ont montré que l'extirpation totale des surrénales détermine l'apparition d'un syndrome toxique toujours le même, qui entraîne la mort des animaux à brève échéance.

Par des expériences de destruction élective, Biedl et Houssay nous ont appris que, seul, le cortex est indispensable à la vie, et que sa déficience joue un rôle capital dans la pathogénie de l'insuffisance surrénale.

b) Ces recherches expérimentales ouvrirent la voie aux travaux des savants américains (Stewart et Rogoff, Hartman et ses collaborateurs, Swingle et Pfiffner et d'autres), qui aboutirent à la préparation d'extraits cortico-surrénaux actifs appelés cortine.

A ce moment, on établit le fait fondamental suivant :

A l'opposé de l'inactivité thérapeutique des extraits médullaires (adrénaline) dans l'insuffisance surrénale, l'administration de cortine assure la survie indéfinie des animaux décapsulés et amende spécifiquement les symptômes de la maladie d'Addison.

La maladie d'Addison est donc essentiellement une insuffisance de type cortical.

II. — Cette insuffisance corticale chronique et progressive est due :

a) soit à une *destruction bilatérale* des glandes surrénales par un *processus tuberculeux* (exceptionnellement, il s'agit d'un processus syphilitique ou cancéreux, d'infiltrations leucémiques, d'amylose, de lésions infectieuses, etc.);

b) soit à une *atrophie simple du cortex*.

a) La *tuberculose des surrénales* est, dans la majorité des cas, une tuberculose en apparence primitive, dite chirurgicale. Cependant l'expérience montre qu'elle coïncide fréquemment avec une tuberculose uro-génitale, ou osseuse, ou péritonéale, qu'il faut toujours rechercher.

b) La cause de l'*atrophie simple du cortex* demeura longtemps mystérieuse, jusqu'au moment où les recherches sur les fonctions de l'antéhypophyse permirent une explication.

En 1920, Smith observa que l'hypophysectomie antérieure entraîne une atrophie élective du cortex surrénal.

D'autre part, Collip a isolé du lobe antérieur une hormone corticotrope (« cortico-stimuline » de Rivoire) dont l'administration permet de prévenir spécifiquement l'atrophie du cortex surrénal.

Ces corrélations surrénalo-hypophysaires amenèrent Nicholson [88] à examiner l'hypophyse de 7 sujets morts de maladie d'Addison : dans 5 cas, le cortex surrénal présentait des lésions tuberculeuses, et l'hypophyse était entièrement normale; dans les 3 autres cas, par contre, il y avait une atrophie de la corticale coexistant avec une diminution importante des cellules basophiles ordinaires de la glande pituitaire et une augmentation des cellules basophiles anormales.

Il semble donc que l'atrophie simple du cortex soit liée à une lésion *primitive de l'antéhypophyse*.

L. Bordoli [14] pousse encore plus loin cette hypothèse de la participation de l'hypophyse à la constitution du syndrome addisonien : d'après lui, il est possible que la tuberculose des surrénales ne soit que le dernier épisode d'une hypostimulation cortico-surrénale de la part des hormones corticotropes de la préhypophyse.

Quelle que soit l'étiologie, qu'il s'agisse maintenant d'un addison par caséification tuberculeuse de toute la glande surrénale ou d'un addison par atrophie élective du cortex sans lésion de la médullaire, le syndrome clinique est essentiellement le même.

III. — Or, les recherches effectuées au cours des dix dernières années dans les grandes écoles américaines ont montré que ce *syndrome clinique a pour substratum physiopathologique un syndrome humoral, dont il dépend.*

1° Le syndrome humoral est caractérisé par un *déséquilibre hydrominéral* dont les trois particularités dominantes sont les suivantes :

a) Il y a d'abord une *déshydratation sanguine*, une diminution du volume sanguin, qui provoque secondairement une insuffisance rénale fonctionnelle avec *azotémie;*

b) En même temps, il y a une *chute du taux du sodium* et du chlore plasmatique, conditionnée par une augmentation de l'excrétion urinaire de ces électrolytes. Cette hypochloro-natrémie s'accompagne souvent d'une *baisse de la réserve alcaline.*

c) Enfin, le taux du *potassium sanguin* s'élève par diminution de son excrétion urinaire.

Ces trois modifications ont été l'objet de travaux considérables, et à chacune d'elles se rattachent des noms de savants différents :

— Loeb et ses collaborateurs ont cherché à préciser le rôle du sodium dans l'insuffisance surrénale;
— Harrop et Swingle ont étudié les troubles du métabolisme de l'eau;
— Enfin, Wilder, Kendall et leurs associés ont insisté sur l'importance de l'hyperkaliémie.

2° *Le syndrome humoral va de pair avec la gravité des symptômes cliniques*, et il est particulièrement accusé dans les périodes de crise d'insuffisance aiguë ou dans la phase terminale de la maladie d'Addison.

Dans les cas moins sévères, ces troubles peuvent être minimes et à peine apparents à l'analyse directe; mais, chez ces sujets, l'équilibre hydrominéral présente une *labilité* très particulière, qui permet d'accentuer artificiellement et spéci-

fiquement des troubles biologiques ébauchés; cette notion a une importance primordiale pour la reconnaissance de la maladie d'Addison à son début et pour le *diagnostic* des formes à symptomatologie fruste.

3° Cependant l'étude des perturbations électrolytiques comporte des corollaires intéressants non seulement au point de vue du diagnostic, mais aussi au point de vue du *traitement* de la maladie d'Addison : de celle-ci, on amende en effet les manifestations :

— d'une part, en augmentant l'apport d'eau et des électrolytes en déficit : sodium et chlore;

— d'autre part, en réduisant l'apport des ions potassium.

4° Enfin, l'analyse du syndrome humoral au cours de l'insuffisance surrénale expérimentale et humaine a mis en lumière *le rôle fondamental qui incombe au cortex surrénal dans le maintien de l'équilibre hydrominéral de l'organisme.*

*
* *

Nous allons maintenant reprendre avec plus de détails ces différentes questions; nous allons voir comment ont évolué les recherches sur l'animal et sur l'homme et quelles sont les conclusions théoriques et pratiques qui s'en dégagent logiquement.

CHAPITRE PREMIER

ETUDE DU DESEQUILIBRE HYDROMINERAL DANS L'INSUFFISANCE SURRENALE

Les connaissances acquises sur la constitution de ce déséquilibre et son rôle dans la pathogénie de l'insuffisance surrénale humaine sont, en grande partie, le fruit de recherches expérimentales effectuées sur des animaux décapsulés.

Les résultats expérimentaux et cliniques concordent dans une large mesure.

Il faut cependant, dès maintenant, faire une restriction : alors que, chez l'animal, la décapsulation donne lieu à une déficience brusque et totale de la fonction surrénale, déterminant des troubles humoraux très accentués, chez l'homme, par contre, nous assistons, au cours de la maladie d'Addison, à l'installation progressive de cette déficience; le déséquilibre hydrominéral sera moins prononcé et ne deviendra caractéristique que dans les périodes de crise d'insuffisance aiguë. Pourtant, certaines toxi-infections et intoxications peuvent s'accompagner d'une insuffisance surrénale rapide où le syndrome humoral est, dès le début, tout à fait superposable à celui de l'animal surrénalectomisé.

Pour pouvoir donner un tableau complet du syndrome humoral, il est nécessaire de l'analyser à la fois chez l'animal décapsulé et chez l'homme atteint d'insuffisance surrénale grave.

Par conséquent, dans l'étude de la constitution de ce syn-

drome — et nous insistons sur ce point — il sera avant tout question de *maladies d'Addison sévères*.

A. — CONSTITUTION DU SYNDROME HUMORAL

Le syndrome humoral est constitué par un bouleversement du métabolisme de l'eau et des électrolytes sodium et potassium.

I. — *Troubles du métabolisme de l'eau et des ions Na et Cl.*

1. Medicalshock.

Il y a une dizaine d'années, on a mis en évidence les faits suivants : chaque fois que l'organisme subit une déperdition de chlore et de sodium avec déshydratation concomitante, il apparaît un syndrome clinique particulier, auquel Atchley donna le nom de « Medicalshock » [9].

Le fait fondamental dans la pathogénie de ce syndrome, ce n'est pas la perte des électrolytes, mais la *déshydratation*, qui trouve son expression dans une diminution du volume du liquide interstitiel et du liquide sanguin.

1° Schématiquement, l'eau de l'organisme se répartit dans trois « compartiments » : compartiment sanguin, compartiment interstitiel et compartiment cellulaire. » Liquide sanguin et liquide interstitiel constituent le *liquide extracellulaire* par opposition au *liquide intracellulaire*.

Au point de vue composition, il y a un équilibre entre le plasma sanguin, le liquide interstitiel et le liquide intracellulaire. Cet équilibre dépend de la *perméabilité* des parois capillaires et des membranes cellulaires, qui jouent le rôle de membranes semi-perméables.

Les échanges qui se font entre les milieux riches en électrolytes et séparés par des membranes semi-perméables sont réglés par les lois de l'équilibre osmotique. L'organisme essaie de maintenir constante cette valeur osmotique dans le sang et les espaces interstitiels.

En ce qui concerne la concentration des divers éléments dans les espaces extra-cellulaires, la *place prédominante est occupée par le sodium et le chlore*, qui, par le fait même, jouent un grand rôle dans la pression osmotique.

Lorsqu'un sujet perd du NaCl, sa pression osmotique devrait se modifier; il n'en est rien, car une chute de la réserve alcaline vient compenser la déperdition de Cl; et, comme rien ne compense la déperdition de Na, l'organisme fait partir de l'eau de façon que la concentration des électrolytes (et, par conséquent, celle de Na) dans le sang et les espaces insterstitiels reste constante : d'où déshydratation.

Ceci n'est pas une hypothèse : par des expériences de balance, on a montré qu'il y a un parallélisme entre la déperdition de Na et d'eau.

L'espace sanguin et l'espace interstitiel sont en relation avec les émonctoires, qui peuvent être lieux de déperdition d'eau et d'électrolytes : sodium et chlore. Les émonctoires principaux sont :

— le tube digestif : estomac (vomissements), intestin (diarrhées);
— le rein;
— la peau (sudation).

2° Le *syndrome clinique*, qui résulte de la perte d'eau et d'ions Na et Cl, *apparaît comme une deuxième maladie surajoutée à toute une série d'états pathologiques*. C'est ainsi que nous le rencontrons :

— au cours des vomissements, des diarrhées;
— dans les acidoses : acidose brightique et surtout acidose diabétique;
— au cours de l'occlusion intestinale;
— dans les néphrites aiguës avec anurie, où s'installent souvent des vomissements importants;
— à la suite de sudations excessives telles qu'elles s'observent chez les mineurs et parfois chez les soldats au cours de marches forcées.

3° Ce syndrome clinique, qui peut être très grave, se traduit avant tout par une asthénie progressive, une profonde faiblesse, des nausées et des vomissements, de l'hypotension et de l'hypothermie; parfois il y a des signes de défaillance cardiaque, le cœur battant à vide par réduction du volume sanguin; le sujet a des yeux caves et ses tissus ont perdu leur turgescence.

On a un véritable état de shock.

4° Ce syndrome clinique a pour substratum *un syndrome humoral;* l'examen du sang montre en effet deux choses :

a) Il y a d'abord une *déshydratation sanguine* qui s'extériorise par une augmentation de la viscosité, une élévation de l'indice réfractométrique (taux des protéines) et une ascension de l'hématocrite et du nombre des globules rouges.

Cette hémoconcentration s'accompagne d'une modification de la fonction uréo-sécrétoire avec *azotémie* et une diminution de la concentration de l'urée dans l'urine.

b) D'autre part, le dosage des électrolytes plasmatiques révèle une baisse de la concentration en bicarbonate ou du chlore, ou une diminution des deux, coexistant avec une *perte de sodium.*

Ici, une remarque capitale : le seul dosage du chlore plasmatique n'a aucune signification. *Il faut toujours doser à la fois et le chlore et le sodium,* car cela nous donne un renseignement qualificatif de la plus haute importance, en ce sens qu'un abaissement du chlore sans abaissement du sodium donnera naissance à un syndrome clinique peu grave, alors que *la chute concomitante du sodium sera suivie d'une déshydratation importante* avec le syndrome clinique que nous venons de décrire.

Une chute du sodium sanguin demande une rechloruration et une réhydratation immédiates.

TABLEAU I

	Chiffre normal moyen.
Na plasmatique	340 mg. p. 100 cm³
Cl plasmatique	372 mg. p. 100 cm³
K plasmatique	18,7 mg. p. 100 cm³
I.R. (protéines du plasma)	57
Hématocrite (vol. glob.)	45
R.A.	56 vol. p. 100 cm³ de plasma.
Urée sanguine	30 mg. p. 100 cm³ de plasma.

5° L'apparition du « Medicalshock » a toujours par lui-même une haute gravité : il comporte un danger immédiat; mais cette gravité n'existe plus à partir du moment où nous l'avons diagnostiqué, car nous avons à lui opposer une thérapeutique quasi spécifique : l'*administration de solution saline*, qui restitue à l'organisme son capital salin et hydrique.

*
* *

Or, la *similitude* du syndrome que nous venons de décrire avec les crises aiguës au cours de la maladie d'Addison ne manqua pas de frapper les cliniciens et les physiologistes et leur suggéra l'idée que peut-être la perte d'eau et de sel jouait aussi un rôle dans la pathogénie de cette affection.

2. Hyponatrémie, hypochlorémie et chute secondaire de la réserve alcaline (acidose).

a) Insuffisance surrénale expérimentale.

En 1926, W. Lucas constate le premier un abaissement des chlorures sanguins chez le chien après surrénalectomie bilatérale.

La même année, E. J. Baumann et Sarah Kurland [11] trouvent dans le sang des lapins et des chats décapsulés une diminution du sodium et du chlore, et une augmentation du potassium.

Zwemer [152] confirma ces observations.

Mais le fait de la déperdition du sodium n'avait pas été établi.

Les travaux fondamentaux de Loeb, Atchley, Benedict et Leland [73] en 1933, puis de Loeb, Atchley et Stahl [74] en 1935 précisèrent le rôle du sodium dans l'insuffisance surrénale.

α. La surrénalectomie totale chez le chien détermine immédiatement l'apparition de troubles graves :

— perte d'appétit;
— fatigue, asthénie progressive;
— vomissements, diarrhée;
— signes de collapsus vasculaire avec chute de la tension artérielle; hypothermie.

Il y a un véritable état de shock.

β. Si, chez animal, on fait un *examen humoral*, on trouve :

— Une *hémoconcentration* importante, se traduisant par une augmentation de la viscosité sanguine, une élévation de l'indice réfractométrique et des valeurs de l'hématocrite. Cette hémoconcentration s'accompagne régulièrement d'une *ascension de l'urée sanguine;*

— Une perturbation de l'équilibre électrolytique, caractérisé par une *baisse constante du sodium plasmatique* associée à une *baisse moins importante du chlore* et à une *diminution de la réserve alcaline* (d'où *acidose* relative). En même temps il y a une *élévation du taux du potassium;*

— Une augmentation du volume urinaire.

1° *Mécanisme de l'hyponatrémie.*

La baisse du sodium plasmatique peut avoir deux origines :

— ou bien il est réellement perdu par l'organisme;

— ou bien il y a simplement une modification de sa distribution dans l'économie.

Par de minutieuses études de balances électrolytiques, les auteurs précités [73] établirent que l'animal décapsulé *perd du sodium par ses urines*. Cela prouve donc que la baisse de cet électrolyte dans le sang est réellement due à une déperdition, et non à un changement de sa distribution à l'intérieur de l'organisme.

D'autre part, non seulement la quantité totale de sodium excrété augmente, mais aussi sa *concentration* dans les urines.

Cette excrétion est même suffisamment importante pour démontrer que le sodium doit provenir aussi bien du liquide interstitiel que du courant sanguin.

L'excrétion urinaire du chlore augmente également, en même temps que sa concentration dans le plasma sanguin diminue; le comportement de cet ion est donc sensiblement parallèle à celui du sodium, mais les changements correspondants *ne sont pas aussi grands*.

Ces observations ont été confirmées par Harrop et ses collaborateurs [40].

A quoi faut-il attribuer cette excrétion exagérée de sodium?

Loeb, Atchley et Stahl [69, 74] ont démontré que cette déperdition n'était due :

— ni à une acidose organique ou anorganique;

— ni à la perte d'eau à travers le rein, puisque la perte de sodium est relativement beaucoup plus importante que celle de l'eau (d'ailleurs, avec une déshydratation primaire, il faut s'attendre plutôt à une augmentation qu'à une diminution de la natrémie),

mais à un trouble de la régulation de l'excrétion rénale de cet électrolyte.

Le cortex surrénalien agit sur le rein pour contrôler l'excrétion du sodium.

D'ailleurs, l'exemple d'une glande endocrine contrôlant le métabolisme d'un ion inorganique n'est pas du tout unique : personne n'ignore le contrôle exercé par les parathyroïdes sur le métabolisme du calcium, et par la glande thyroïde sur le métabolisme de l'iode.

Le rôle joué par la cortico-surrénale dans le métabolisme du sel est donc fort particulier : il s'*exerce électivement sur l'élimination de l'ion Na.*

Harrop, Nicholson et Strauss [38] ont montré qu'après épinéphrectomie bilatérale, l'excrétion de sodium reste normale si l'animal reçoit des injections d'extraits cortico-surrénaux; elle s'élève brusquement après arrêt de la thérapeutique; si on reprend le traitement, elle s'abaisse à un taux très bas jusqu'à ce que la natrémie ait regagné sa valeur.

2° *Effets comparés du sel et de la cortine sur le chien surrénalectomisé.*

Etant donné que l'organisme d'un animal surrénalectomisé s'appauvrit progressivement en ions Na et Cl par un émonctoire rénal anormalement perméable, la nécessité de la thérapeutique saline s'impose.

Déjà, en 1898, Soddu avait signalé les heureux effets du chlorure de sodium chez les chiens surrénalectomisés.

Mais ces expériences, tombées dans l'oubli, ne furent reprises qu'en 1926, par Banting et Gairns [10].

En 1927, Marine et Baumann [83], par l'emploi du seul sérum isotonique, arrivent à relever le taux du sodium et du chlore sanguin et à prolonger de cinq à quinze jours la vie de chats décapsulés. Ils parvinrent même à obtenir une survie de près de quatre mois par des injections intrapéritonéales de sérum salé à 9 p. 1.000.

Ces expériences montrent déjà que, même si la thérapeutique saline est prolongée et continue, elle ne saurait remplacer définitivement l'hormone déficiente.

A. — Enfin, les recherches fondamentales de Loeb [67, 73, 74], Harrop [38, 40, 41, 42, 45] et de leurs collaborateurs, recherches qu'il ne nous est pas possible de détailler ici, ont abouti aux conclusions suivantes :

α. Un chien surrénalectomisé *peut être maintenu en vie indéfiniment grâce à des injections quotidiennes d'extrait cortico-surrénal actif* (cortine) et son comportement physiologique est aussi normal que celui d'un animal à surrénales intactes.

Inversement, la suppression ou la diminution progressive des doses de cortine injectées *détermine l'apparition des signes d'insuffisance surrénale.*

β. Cependant, avec la cortine seule, il est extrêmement difficile, sans l'emploi de fortes doses, de maintenir les électrolytes et l'urée du sang à des taux normaux avec, concomitamment, une hydratation normale du sang et des tissus.

Par contre, un équilibre normal peut être atteint relativement facilement par *l'administration simultanée de cortine et de chlorure de sodium.*

Un animal équilibré au point de vue humoral par un taux donné de cortine et de chlorure de sodium peut être maintenu en équilibre avec *un taux inférieur de cortine*, à condition de lui administrer *une quantité plus forte de chlorure de sodium.*

Il y a un véritable *balancement* entre l'action de la cortine et celle du chlorure de sodium.

γ. Un animal ainsi équilibré par de la cortine et du sel présente par contre, dès qu'il est mis *au régime déchloruré*, *des accidents d'insuffisance* avec chute du sodium dans le sang, hémoconcentration et ascension de l'urée.

δ. *L'administration isolée de chlorure de sodium*, quelle que soit la quantité, *est incapable de maintenir* un taux normal du sodium sanguin et la survie de l'animal surrénalectomisé pour un temps indéfini.

Zwemer et Sullivan [152], Swingle et Pfiffner [115, 117] ont confirmé ces observations.

B. — Cependant, Harrop et ses collaborateurs [41] ont réussi à garder en vie pendant 150 jours des chiens décapsulés en leur administrant un mélange de chlorure de sodium et de bicarbonate de soude.

D'autre part, Allers et Crandall [2], en essayant de maintenir des chiens privés de surrénales uniquement avec du chlorure de sodium, ont remarqué que, dans ces conditions, la réserve alcaline du sang tombe très bas, et ils se sont demandé si l'acidose n'était pas responsable de la mort des animaux; d'autant plus que l'urée sanguine, qui est habituellement élevée en cas d'insuffisance surrénale grave, n'est pas augmentée chez l'animal traité par de grandes quantités de chlorure de sodium. Ils ont donc essayé de *corriger l'acidose par l'addition de base, sous forme de citrate ou de bicarbonate de soude;* effectivement, ce procédé leur a permis de garder les chiens en d'excellentes conditions pendant un temps très prolongé.

Ces notions que nous venons de résumer, et qui sont le résultat de travaux considérables, n'ont pas seulement un intérêt théorique; mais elles ont trouvé des applications pratiques importantes dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Addison.

b) Insuffisance surrénale humaine.

Loeb et ses collaborateurs [69, 72, 74] ont retrouvé les mêmes perturbations dans la maladie d'Addison, en particulier dans les périodes de crise déclarée ou imminente.

A côté de la déshydratation sanguine, de l'azotémie et de l'ascension du potassium plasmatique, il y a une chute marquée de la concentration du sodium [69], laquelle est la conséquence d'un *bilan négatif*, c'est-à-dire d'une excrétion urinaire du sodium supérieur à l'ingestion [73].

Le cortex surrénal règle, en effet, l'excrétion rénale du

sodium, et la déperdition de cet électrolyte dans la maladie d'Addison est en rapport avec une perturbation de cette fonction [72]. La déperdition de sodium s'accompagne d'une déperdition parallèle du chlore plasmatique, *mais moins nette*, et cela souligne, nous le répétons, que le trouble porte électivement sur la natrémie. De plus, il y a généralement une chute de la réserve alcaline.

L'intensité de ces différentes modifications électrolytiques est en rapport étroit avec le degré de gravité des symptômes cliniques.

Loeb, en cherchant quelle était la fréquence de cette hyponatrémie, a remarqué qu'elle était constante chez les addisoniens typiques [74]; il a trouvé des chiffres oscillant entre 248 à 300 mg. pour 100 cm³, alors que le chiffre normal est de 325 à 350 mg. pour 100 cm³; Maranon [80] donne comme chiffre moyen de 33 déterminations sur des addisoniens types 320 mg. pour 100 cm³, et Cutler [20] trouve chez 7 addisoniens des valeurs allant de 286 à 309 mg. pour 100 cm³.

TABLEAU II

Les concentrations du Na, K et Cl dans le plasma sanguin chez le sujet sain et chez l'addisonien.

		Maladie d'Addison mg. p. 100 cm³		
	Normaux mg. p. 100 cm³	*Cas de Maranon* (moyenne de 33 déterminations sur 6 addisoniens-types	*Cas de Loeb*	
Sodium	325-350	320 (Kahane-Grigant)	248 246 300	Cas 1. Cas 2. Cas 3.
Potassium	16-20 (18,7)	31,1 (Kramer)	27,6 33,9	Cas 1. Cas 2.
Chlore	372	318 (Bang)	248 258	Cas 1. Cas 2.

Ainsi, l'addisonien tend constamment vers une balance négative du sodium, fait caractéristique de l'insuffisance surrénale.

Cependant, dans les cas où la destruction de parenchyme cortical est minime, la modification de la natrémie peut être très légère; nous allons voir qu'elle peut être exagérée spécifiquement par le régime déchloruré.

Effets de la cortine et des sels de sodium chez l'addisonien.

Effets de la cortine. — Des injections adéquates d'extrait cortico-surrénal actif permettent de corriger le déséquilibre du sodium et du chlore sanguins. Thorn, Garbutt, Hitchcock et Hartman [132, 133] ont étudié l'action de la cortine sur l'excrétion rénale du sodium chez 2 addisoniens et chez 4 sujets normaux : ils ont constaté que les injections de cortine sont suivies d'une réduction marquée de l'excrétion du sodium chez les sujets malades aussi bien que chez les sujets normaux, tandis que l'excrétion de chlore diminue beaucoup moins.

Cette action de la cortine démontre clairement que la maladie d'Addison est essentiellement une insuffisance corticale. Mais l'emploi de la cortine dans la thérapeutique de cette affection est extrêmement difficile à réaliser en raison de son prix élevé et des quantités énormes qu'il faudrait injecter pour réellement suppléer à l'insuffisance corticale.

D'autre part, un traitement prolongé par l'extrait cortico-surrénal peut présenter des dangers : Ingle, Higgins et Kendall [57] ont montré que l'injection de hautes doses de cortine produit chez le rat normal une atrophie des cortex surrénaux.

Effets de l'administration ou de la suppression des sels de sodium : α. *Effets du régime hypersalé et de la réhydratation.* — Dès que Loeb [67, 70, 72] eût reconnu la déperdition de sodium et la déshydratation dans la maladie d'Addison, il essaya de corriger ce déséquilibre humoral par l'*apport de liquide et de grandes quantités de sel.*

Cette thérapeutique s'est montrée remarquablement effi-

cace : le taux du sodium sanguin revient à la normale, l'état général s'améliore, les troubles digestifs et, en particulier, les vomissements disparaissent, le poids augmente et la tension artérielle remonte.

Des malades arrivés dans des états d'insuffisance très avancée purent ainsi être remis rapidement sur pied par l'administration de chlorure de sodium seul.

Les bons effets du sel sur les addisoniens furent confirmés par Harrop et Weinstein [39], puis par Howel [56], Maranon [79, 82] et d'autres, et depuis le traitement par le régime hypersalé est universellement admis.

— Comme dans l'insuffisance surrénale, l'élément important est l'appauvrissement en sodium, et non l'appauvrissement en chlore; comme, d'autre part, il existe très souvent une acidose relative par chute de la réserve alcaline, Nicholson et Strauss, puis Wilder, Allers et Kendall, conseillèrent d'ajouter au chlorure de sodium du *bicarbonate* et du *citrate de soude* dans le but de reconstituer la réserve alcaline et sodique.

— Cependant Loeb [71] pense que cette précaution est inutile, puisque, par l'administration de chlorure de sodium, les reins sont capables de retenir électivement les anions nécessaires à la reconstitution les composants électrolytiques normaux du sang; par l'administration de chlorure de sodium, le corps devient basique, retient le bicarbonate et excrète l'excès de chlore.

β. Effet du régime sans sel. — Si la thérapeutique saline exerce une heureuse action sur l'évolution de la maladie d'Addison, inversement la privation de sel est néfaste et peut entraîner une crise aiguë d'insuffisance surrénale.

En 1933, Loeb d'une part, Harrop, Soffer, Weinstein et Trescher [39, 40] d'autre part, constatent que le régime sans sel est suivi chez l'addisonien, comme chez l'animal surrénalectomisé, d'une *chute du sodium sanguin;* en même temps il y a une *aggravation brusque des symptômes* : l'asthé-

nie augmente, le sujet devient anorexique, il a des nausées, des troubles digestifs; la tension artérielle tombe. La chute du sodium plasmatique sous l'effet de la privation de sel est tout à fait *spécifique;* elle ne se produit pas chez les patients atteints d'autres maladies.

La sensibilité des addisoniens au régime sans sel constitue ainsi un véritable *test*. Cette exploration est particulièrement utile pour le diagnostic dans les cas douteux; elle est en quelque sorte pathognomonique, mais elle peut être dangereuse; il faut l'employer avec beaucoup de prudence, car l'addisonien est un malade fragile.

3. Déshydratation sanguine et azotémie secondaire.

En même temps que la chute du sodium et du chlore plasmatique, la surrénalectomie bilatérale entraîne chez l'animal une hémoconcentration, une diminution du volume sanguin.

Ce phénomène a été étudié en 1927 par Hartman [47], Bauman et Kurland [11] sur l'animal, et plus tard chez l'addisonien, par Harrop [43, 44], Loeb et ses collaborateurs.

Maranon [78] a signalé que l'hydrémie passe de 82 à 76,8 p. 100 chez ses addisoniens (chiffre moyen de 33 déterminations sur des addisoniens types).

Depuis, tous les auteurs ont souligné l'importance de l'hémoconcentration.

Celle-ci est *d'autant plus marquée que l'insuffisance surrénale est plus grave*.

Elle se traduit par *une augmentation de la viscosité sanguine, une élévation de l'indice réfractométrique, du taux de l'hémoglobine, du nombre des globules rouges et de leur volume à l'hématocrite*.

Swingle, Vars et Parkins [118] ont étudié le volume sanguin par la méthode du rouge Congo et la méthode de la saignée totale, et ont constaté qu'il diminue progressivement chez le chien surrénalectomisé.

a) Mécanisme de la déshydratation sanguine.

Nous avons déjà mentionné que Loeb [74] et Harrop [40] avaient constaté, chez le chien surrénalectomisé, une *perte d'eau par le rein* concomitamment à la déperdition de sodium.

Mais cette diurèse augmentée n'est pas suffisante pour expliquer la perte d'eau du plasma.

En réalité, l'animal décapsulé élimine moins d'eau qu'il n'en absorbe, et, par conséquent, l'eau perdue par le plasma est restée dans les tissus.

Les recherches de *Swingle* et de ses collaborateurs [118, 119, 122, 123] démontrent qu'en plus de la perte d'eau et d'électrolytes par le rein il existe un départ d'eau et d'électrolytes du sang vers les tissus.

Thaddia a constaté dans ces conditions que la richesse globale en eau des tissus augmente. Dans le muscle en particulier, la teneur en eau passe de 77,3 à 82,7 p. 100.

Restait à déterminer si cette eau se fixe dans les espaces interstitiels ou si elle pénètre dans les cellules.

C'est le mérite de *G. A. Harrop* [43, 44]) d'avoir éclairci ce problème. Ce physiologiste éminent s'est livré à une série d'expériences sur des chiens surrénalectomisés, auxquels il injectait de l'hormone corticale; voici les résultats :

1° En l'absence de tout apport de liquide, l'injection d'extrait cortical entraîne une dilution du plasma et une diurèse; par conséquent, l'eau plasmatique s'était bien fixée dans les tissus, puisqu'elle pouvait en revenir sous l'influence de l'extrait cortical pour diluer le plasma et pour être excrétée par le rein.

2° Il y a une diminution du volume interstitiel pendant l'insuffisance surrénale, et ce volume est rétabli après injection d'hormone.

Par conséquent, le liquide interstitiel passe dans les cellules à la suite du retrait de l'hormone, et des cellules aux espaces interstitiels et aux capillaires quand l'hormone est réinjectée.

Pour apprécier le volume du liquide interstitiel pendant l'insuffisance surrénale, Harrop s'est servi du procédé ingénieux au *thiocyanate de sodium*. Ce corps se répand d'une manière uniforme dans le sang et dans les liquides interstitiels. Il suffit de déterminer sa concentration dans le sang pour pouvoir déterminer le volume du liquide extra-cellulaire (sang + liquide interstitiel).

La *concentration sanguine* notée dans l'insuffisance surrénale *résulte donc probablement de trois facteurs :*

— *augmentation de l'excrétion urinaire;*
— *drainage de l'eau plasmatique de l'espace sanguin* dans les espaces interstitiels;
— *déplacement du liquide interstitiel* dans les cellules du tissu.

De ces trois facteurs, le dernier est le plus important.

b) L'azotémie : trouble secondaire a la déshydratation sanguine.

Au cours de l'insuffisance surrénale expérimentale et humaine, il y a une ascension souvent considérable de l'urée sanguine.

En 1914, Porak et Chabanier [93] avaient déjà signalé le fait chez le lapin décapsulé, et depuis lors tous les auteurs qui ont étudié l'insuffisance surrénale ont constaté l'existence d'une azotémie plus ou moins élevée.

Stahl, Atchley et Loeb [119] démontrèrent que cette azotémie est en relation avec une insuffisance fonctionnelle du rein caractérisée par :

— une altération des tests uréo-sécrétoires et de l'excrétion de la phénol-sulfone-phtaléine;
— l'absence d'albumine, d'œdèmes et de signes de rétention chlorurée;
— l'absence, au niveau des reins, de lésions inflammatoires ou dégénératives.

A quoi est dû ce trouble de la fonction rénale au cours de l'insuffisance rénale ?

Mozer [85], Hartman et ses collaborateurs [47] l'attribuaient à la suppression d'une fonction excito-rénale des surrénales, mais l'idée d'une action directe du cortex surrénal sur le rein doit être écartée.

En réalité, il a été démontré qu'il s'agit *d'une action indirecte :*

Swingle et Pfiffner [1165], Harrop et Nicholson [38] constatent que l'ascension de l'urée sanguine est en rapport, comme d'ailleurs la chute de la tension artérielle, avec la diminution du volume sanguin, liée elle-même aux troubles du métabolisme de l'eau et des électrolytes.

Enfin, Kuhlmann [63] a démontré que l'hémoconcentration, la déshydratation sanguine causée par la suppression de la sécrétion corticale dans l'insuffisance expérimentale du chien, déterminent une *altération de la fonction uréo-sécrétoire* avec ascension de l'urée sanguine et diminution du pouvoir du rein de concentrer l'urée dans l'urine.

Cette insuffisance rénale au cours de l'insuffisance surrénale est *un trouble réversible;* en effet :

1° L'ingestion d'une quantité suffisante de cortine provoque une dilution du sang, une augmentation du volume sanguin (baisse de l'hématocrite et de l'indice réfractométrique) avec un retour du taux des électrolytes à leur chiffre normal, et cette réhydratation sanguine, à son tour, détermine une chute de l'azotémie et une augmentation de la concentration de l'urée dans l'urine, indiquant une amélioration du fonctionnement rénal.

2° Le même résultat peut être obtenu par l'administration de chlorure de sodium seul, sans cortine.

L'amélioration de la fonction uréo-sécrétoire du rein au cours de l'insuffisance surrénale est donc en rapport *avec l'augmentation du volume sanguin;* elle n'est qu'un effet de la dilution du sang, provoquée soit par l'administration de la cortine, soit par l'administration du sel.

Ainsi, *l'hormone cortico-surrénale agit sur le rein d'une façon indirecte en contrôlant l'hydratation et le taux des électrolytes du sang.*

*
* *

Du début de cet exposé, nous devons retenir les faits suivants :

1° L'hormone cortico-surrénale est l'hormone de l'eau et du sel (*water and salt hormone* [43], comme la désignent certains auteurs).

Elle contrôle l'excrétion du sodium (Loeb) et elle joue un rôle dans la répartition de l'eau dans le corps (Harrop et Swingle).

2° La déficience de cette hormone, réalisée chez l'addisonien, entraîne un *trouble du métabolisme hydrique et salin* caractérisé par les éléments suivants :

α. Il y a d'abord une hémoconcentration résultant essentiellement d'une nouvelle répartition des liquides dans l'organisme et, accessoirement, d'une perte d'eau par le rein. Cette diminution du volume sanguin a pour conséquence une élévation de l'azotémie par modification de la fonction uréosécrétoire du rein.

β. Associée à la déshydratation sanguine, il y a une chute nette du sodium, et moins prononcée du chlore plasmatique, conditionnée par une augmentation de l'excrétion urinaire de ces ions. Ces modifications entraînent secondairement un abaissement de la réserve alcaline.

3° α. Ce déséquilibre hydrique et électrolytique avec azotémie et chute de la réserve alcaline consécutive *peut être corrigé* par l'administration de sels de sodium ou de cortine (intérêt thérapeutique).

β. Inversement, la *privation de sel* est suivie chez l'animal décapsulé et chez l'addisonien par une accentuation des

signes d'insuffisance et de la chute du sodium plasmatique (intérêt diagnostique).

4° La déperdition de sodium et la déshydratation sanguine jouent un rôle primordial dans la *pathogénie* de l'insuffisance surrénale, et la gravité de celle-ci est en rapport étroit avec l'importance de ces troubles.

Lorsque ces troubles sont particulièrement accusés, notamment dans les crises d'insuffisance aiguë ou dans des formes sévères de maladie d'Addison, ils réalisent un tableau clinique caractéristique avec :

— asthénie extrême;
— vomissements, diarrhée;
— douleurs gastro-abdominales;
— chute de la tension artérielle; signe de collapsus vasculaire;
— sécheresse des téguments, yeux caves, etc.

Or, ce syndrome clinique et le syndrome humoral, qui forme son substratum, ne sont pas particuliers à l'insuffisance surrénale : ils existent dans d'autres états pathologiques mentionnés au début de cette étude, états pathologiques où l'organisme *a perdu beaucoup d'eau et d'électrolytes*, et qui aboutissent à un syndrome clinique commun : le « *medicalshock* » [9, 110].

Dans tous ces cas, le trouble humoral est réversible et disparaît après administration d'eau et de sel.

Darrow et Yannet [22] ont démontré expérimentalement et d'une manière fort ingénieuse le rôle de la perte de sodium et de la déshydratation sanguine dans la production du « medicalshock ».

Ils ont injecté 1 litre de sérum glucosé isotonique dans la cavité péritonéale d'un chien sain. Dans les cinq heures qui suivent cette intervention, l'animal se déshydrate littéralement par le péritoine et le sel de sodium est excrété dans ce liquide péritonéal; on constate que jusqu'à 35 p. 100 du sodium de l'organisme est contenu dans ce liquide.

La tension artérielle s'effondre, l'animal tombe dans un véritable état de shock.

L'analyse du sang révèle une hémoconcentration (ascension de l'Hb, de l'I.R. et de l'hématocrite) avec azotémie et une chute de sodium et du chlore; le taux du potassium, par contre, est augmenté.

Ces troubles sont essentiellement *réversibles*, car l'administration de sel dilue à nouveau le sang, améliore le fonctionnement rénal et rétablit le taux normal des électrolytes.

4. Observation.

Pour illustrer les faits que nous venons d'exposer, nous rapportons l'observation d'un malade atteint d'insuffisance surrénale que nous avons eu l'occasion de voir au service du Docteur Stahl, et qui d'ailleurs a fait l'objet d'une communication à la Société de médecine du Bas-Rhin.

Il s'agissait d'un homme de 33 ans admis à la clinique médicale le 28 mars 193... avec une asthénie considérable.

Dans ses antécédents, on pouvait relever les faits suivants :

A l'âge de 20 ans, il eut une *tumeur blanche du genou*, guérie après résection.

Douze ans plus tard, on constata chez lui une *tuberculose du rein gauche*, vérifiée bactériologiquement. Le malade refusa la néphrectomie.

La *maladie actuelle* commença assez brusquement, deux mois avant son admission à l'hôpital, par une asthénie marquée; en même temps, le sujet maigrit d'une façon considérable. Puis, à un moment donné, il fit de fortes poussées de température avec des vomissements et des douleurs abdominales.

Comme l'asthénie allait en progressant, il se fit admettre à l'hôpital.

A l'examen, on se trouvait en présence d'un sujet extrêmement affaibli, anorexique, dont le pouls était à peine perceptible et la tension artérielle à 50/40. Les urines contenaient du pus et l'inoculation au cobaye était positive.

Etant donnés les antécédents et le tableau clinique actuel, malgré l'absence de pigmentation de la peau et des muqueuses, malgré le résultat négatif de la radiographie des surrénales, on *présuma* l'existence d'une maladie d'Addison par tuberculose des surrénales ayant compliqué une tuberculose chirurgicale.

Cette présomption fut appuyée par l'*examen du sang*, qui montra une hyponatrémie considérable de 2,84, une hypochlorémie relativement moins prononcée de 3,40 et une réserve alcaline abaissée à 50; par contre, l'urée était augmentée à 1,05 (voir tableau III).

On fit un traitement d'épreuve en donnant au sujet 15 g. de chlorure de sodium par jour en plus du régime salé normal, selon la technique préconisée par Loeb.

L'amélioration fut rapide et frappante : l'appétit revint, l'asthénie et la faiblesse disparurent peu à peu; en même temps, il y avait un changement de l'état psychique se traduisant par une certaine euphorie; la tension artérielle remonta progressivement.

Un examen humoral pratiqué quinze jours après (le 15 avril) montra que le chlore, le sodium, la réserve alcaline et l'urée du sang étaient revenus à des chiffres normaux. (L'azotémie était donc certainement en rapport avec une hémoconcentration; et, si l'indice réfractométrique, au lieu d'être élevé, était même au-dessous de la normale, puisqu'il chiffrait 53, c'est que le sujet était probablement *hypoprotéinémique*).

Mais nous savons que la thérapeutique par le sel donne parfois de bons résultats dans les asthénies et les états d'affaiblissement d'autre nature; aussi, pour faire le *diagnostic de certitude* de maladie d'Addison, on réalisa l'*épreuve de Harrop :* ce test est basé sur le fait que l'addisonien réagit *spécifiquement* à la privation de sel par une aggravation des signes cliniques et une chute caractéristique du sodium plasmatique.

On mit donc le sujet au régime déchloruré.

Au bout de trois jours, déjà se manifestèrent des *symptômes d'insuffisance :* perte de l'appétit, fatigue, dépression; la tension artérielle fléchit.

L'examen du sang révéla *un abaissement caractéristique du sodium* à 3,13; le chlore était tombé à 3,41. En outre, on pouvait

TABLEAU III

DATE	POIDS	T. A.	SANG						RÉGIME
			Na	Cl	CO^2	Urée	I. R.	Glycémie	
	kilogs								
29 mars ...	70	50/40	2,84	3,40		1,05	53	1,09	
2 avril	69	70/35		3,50	50	1,07	54		
6 avril	69	70/35							15 g. de NaCl par jour.
10 avril		80/40							
12 avril	67,2	90/50							
15 avril	68	115/60	3,37	3,65	57,5	0,29	54	0,93	
16 avril		95/55							
17 avril	66	90/55							*Régime déchloruré.*
18 avril	65,9	90/55	3,13	3,41	68,5	0,42	61,5		
19 avril	65,7	95/55							
26 avril	68,4	110/65		3,62	63,5	0,40	55,5	0,95	*Régime salé.*
29 avril	68,5	105/50	3,30	3,62					15 g. de NaCl par jour.
1er mai	68,8	120/70							
25 mai	68,6	110/65							
31 mai	68,6	105/60	3,18	3,48	64	0,91	60		*Cystoscopie suivie d'un épisode fébrile.*
9 juin								0,75	Inj. i.-v. de NaCl : 7 g. par jour.
25 juin									

noter une élévation de l'indice réfractométrique; il y avait donc une certaine déshydratation sanguine, et celle-ci avait entraîné une légère augmentation de l'urée à 0,42.

Le diagnostic de maladie d'Addison était certain. On reprit le traitement par le régime hypersalé, qui bientôt ramena une amélioration générale avec rétablissement du taux normal des électrolytes sanguins.

Or, le 25 mai, on pratiqua une cystoscopie qui fut suivie d'un *épisode fébrile*. Immédiatement on constata de nouveau une chute du sodium et du chlore plasmatiques coexistant avec une réduction du volume sanguin (I.R. = 60) et une ascension de l'urée sanguine à 0,91.

Ce fait a une importance capitale. Il faut, en effet, savoir que les états infectieux, quelle que soit leur origine, sont très mal supportés par les addisoniens : il s'agit là de sujets fragiles; *les épisodes fébriles semblent déprimer le fonctionnement de leur tissu surrénalien restant* et sont des facteurs aggravants de la maladie, comme ils sont des facteurs aggravants du diabète et de l'anémie pernicieuse.

On comprend donc la nécessité de *dépister les infections* chez ces malades, et, dans ce but, la mesure de la *vitesse de sédimentation globulaire* peut être très utile.

Enfin, au moment des poussées fébriles, il faudra recourir, comme dans le diabète, à une *thérapeutique beaucoup plus énergique* si on veut éviter des accidents *graves*.

Nous reviendrons sur cette question importante au chapitre : « Traitement de la maladie d'Addison ».

II. — *Troubles du métabolisme du potassium : hyperkaliémie.*

Les recherches concernant le potassium sont relativement récentes et son rôle dans l'insuffisance surrénale est moins bien connu que celui de l'ion sodium.

Le potassium, à l'inverse du sodium, augmente de taux chez les animaux surrénalectomisés et chez l'addisonien gravement atteint.

En 1926, E. J. Baumann et Sarah Kurland [11] signalent en premier lieu ce fait dans l'insuffisance surrénale aiguë du chat.

En 1931, Hastings et Compère [53], puis, en 1932, Loeb, Atchley, Benedict et Leland [73] observent également sur le chien surrénalectomisé une élévation de la kaliémie.

R. L. Zwemer et R. C. Sullivan [152] notent chez le chat, après décapsulation, une rétention manifeste du potassium.

Ces expériences ont été confirmées par Urechia, Benato et Retezeau [139, 140], sur le chien et le chat, et par Harrison et Darrow [36] chez le rat.

Chez les addisoniens, la même modification a été signalée pour la première fois par Loeb [69] en 1932; ce dernier a trouvé des chiffres oscillant entre 27, 6 et 33,9 mg. pour 100 cm^3, alors que la kaliémie normale est de 16 à 20 mg. pour 100 cm^3.

Maranon et Collazo [78] constatent chez leurs malades des valeurs de 21,7 à 49,5 mg. par 100 cm^3.

De nombreux auteurs ont trouvé des résultats analogues.

L'hyperkaliémie est proportionnelle à la gravité de l'affection; elle est particulièrement accusée au moment des crises et au stade terminal de la maladie d'Addison.

1. Mécanisme de l'hyperkaliémie dans l'insuffisance surrénale.

Chez l'animal surrénalectomisé sans restriction ni apport de potassium, le taux de cet électrolyte dans le sang augmente donc en même temps que s'aggrave l'état général. Quelle est l'origine de cette hyperkaliémie ?

Il y a deux possibilités :

— ou bien le potassium provient des tissus;

— ou bien il y a rétention de ce cathion par diminution de son excrétion rénale.

1° Mais le dosage du potassium dans les tissus ne permet pas de confirmer la première hypothèse, au contraire. Nil-

son [89] et Zwemer [153] ont trouvé chez les animaux surrénalectomisés une *augmentation du potassium intercellulaire*.

Cette élévation du potassium cellulaire au cours de l'insuffisance surrénale a d'ailleurs été démontrée par le fait que l'injection d'hormone corticale produit un accroissement de l'excrétion du potassium beaucoup plus grand que ne pourrait l'expliquer la perte par les liquides extra-cellulaires.

2° D'autre part, par des études de balances électrolytiques [146], il fut positivement démontré que, chez l'addisonien et chez l'animal décapsulé, il y a un *bilan du potassium positif*, c'est-à-dire une *excrétion urinaire inférieure à l'ingestion*. Il y a un trouble de la régulation de l'excrétion rénale du potassium, qui a pour conséquence une rétention de cet électrolyte. Ainsi le *cortex surrénal contrôle à la fois l'excrétion du sodium et du potasium*.

2. Effets de la cortine et des sels de potassium.

a) Effets de la cortine.

1° L'hyperkaliémie, de même que l'hyponatrémie, est spécifiquement déterminée par une déficience du cortex surrénal, comme le prouve l'*action rectificatrice spécifique de l'extrait cortico-surrénal* contre ces écarts pathologiques.

Nilson [89], d'une part, Thorn, Garbutt, Hitchcock et Hartman [132, 133] d'autre part, ont montré que l'injection d'extrait cortico-surrénal détermine :

— une diminution de l'excrétion du sodium, et le bilan du sodium, de négatif qu'il était (perte supérieure à l'ingestion), devient positif (perte inférieure à l'ingestion);

— une augmentation de l'excrétion du potassium, dont le bilan de positif devient négatif.

2° Inversement, la *suppression de la cortine* chez des chiens surrénalectomisés détermine une rétention de potassium en même temps qu'une déperdition urinaire de sodium et de chlore.

b) Effets de l'administration et de la restriction de potassium.

Nous avons rapporté plus haut les observations de Loeb, Harrop et de leurs collaborateurs, démontrant que l'administration de chlorure de sodium seul ne saurait maintenir un animal décapsulé avec un équilibre normal des électrolytes sanguins. Mais ces expérimentateurs n'avaient pas tenu compte de la teneur en potassium du régime qu'ils donnaient à leurs chiens.

Cependant Harrop avait déjà été frappé par le fait que des chiens décapsulés maintenus avec de la cortine et auxquels on donne une nourriture exclusivement carnée (nourriture très riche en potassium, comme nous verrons) sont extraordinairement sensibles à la suppression de l'extrait cortical.

1° Or, Nilson, Allers et Kendall [1,4] ont traité des chiens surrénalectomisés avec des sels de sodium et un *régime pauvre en potassium*. Dans ces conditions, les animaux se maintiennent en parfait équilibre humoral sans qu'il soit nécessaire de leur injecter de l'extrait cortical : la kaliémie ne s'élève pas, le sodium et le chlore ne s'abaissent pas.

Inversement, des chiens surrénalectomisés maintenus uniquement avec du chlorure de sodium et du citrate ou du bicarbonate de soude sont extrêmement sensibles à *une légère augmentation du potassium* dans leur régime : l'addition quotidienne de 0,5 g. suffit pour faire apparaître les phénomènes d'insuffisance surrénale aiguë avec élévation de la kaliémie, chute de la natrémie, de la chlorémie et de la réserve alcaline et déshydratation sanguine avec azotémie secondaire; *ce déséquilibre persiste même avec un apport élevé de sels de sodium*, et ne peut être corrigé que par

l'administration de fortes doses de cortine ou la restriction de potassium.

2° Le comportement de l'addisonien est sensiblement analogue à celui de l'animal décapsulé.

A la Mayo Clinic Wilder, Kendall et Rynearson [146] ont fait une série d'expériences sur trois addisoniens dans le but de résoudre les deux problèmes suivants :

— Une ingestion accrue de potassium est-elle susceptible de provoquer chez ces malades une déperdition de sodium et de chlore propre à favoriser le développement d'une crise d'insuffisance surrénale aiguë ?

— Est-il utile de restreindre l'apport en potassium pour maintenir en équilibre les addisoniens; une telle restriction permet-elle de diminuer les besoins de ces sujets en chlorure de sodium et en cortine ?

Ces investigations ont nécessité des préparations et des analyses considérables : un régime constant contenant approximativement 0,59 g. de sodium, 0,91 g. de chlore et 1,6 g. de potassium était administré aux trois malades et, suivant le but de l'expérience on y ajoutait, ou non, des quantités pesées de sels de sodium et de potassium. Le volume urinaire était soigneusement mesuré. Pour les dosages du sodium, du chlore, du potassium et de l'urée dans le sang et dans l'urine on n'utilisait que des méthodes éprouvées.

*
* *

Voici les résultats de ces expériences :

1° *Effets de la restriction en potassium.*

Un addisonien gravement atteint peut être maintenu en équilibre sans injection d'extrait cortical si on limite l'ingestion de potassium à 1,6 g. par jour; dans ces conditions, une restriction même sévère en sodium et en chlore est parfaitement tolérée pendant plusieurs jours et ne détermine qu'une légère modification du métabolisme du sodium et du chlore.

2° *Effets de l'administration de potassium.*

Si, au lieu de donner 1,6 g., on donne 4 g. de potassium par jour (quantité contenue dans un régime normal), il se produit une augmentation notable de l'excrétion urinaire du sodium et de chlore, entraînant une chute de la concentration sanguine de ces électrolytes; l'azotémie s'élève. Il est impossible de prévenir ces effets du potassium par l'administration quotidienne de 18 g. de chlorure de sodium et 5 g. de citrate de soude.

Les troubles sont encore plus prononcés si on donne une alimentation contenant 5,5 à 5,9 g. de potassium par jour; dans ces conditions, une crise d'insuffisance surrénale aiguë est inévitable et nécessite l'injection intraveineuse immédiate de grosses doses de cortine, de chlorure de sodium et de citrate de soude.

Wilder et Kendall ont aussi fait des expériences sur des sujets normaux et ils ont constaté que de telles doses de potassium n'ont aucun effet fâcheux et sont incapables de produire une déperdition de chlore et de sodium, même si on réduit au minimum l'ingestion de sels de sodium.

La sensibilité, la *réaction de l'addisonien à l'administration de potassium sont donc aussi spécifiques* que sa *réaction au régime sans sel.*

*
* *

Ces observations et ces expériences ont abouti à des conclusions d'un *grand intérêt pratique*, tant au point de vue diagnostique qu'au point de vue thérapeutique :

1° *Au point de vue thérapeutique*, étant donné qu'un régime ordinaire (ne renfermant pas plus de 4 g. de potassium par jour) peut favoriser l'éclosion des symptômes de crise, il y a avantage à réduire l'apport de sels de potassium dans l'alimentation de l'addisonien. Des sujets dont l'état nécessiterait autrement des injections d'extrait cortico-surrénal peuvent s'en passer et être maintenus en état satisfaisant

par l'administration de sels de sodium seuls, à condition d'être soumis à un *régime pauvre en potassium*.

Wild [146] rapporte les observations de deux sujets atteints de maladie d'Addison indiscutable et admis à l'hôpital dans un état voisin de la crise. Dans les deux cas l'urée et le potassium du sang étaient augmentés, alors que le taux du sodium et du chlore était modérément abaissé. Or, sans avoir recours à des injections de cortine, par le seul fait de réduire l'apport de potassium et l'administration du chlorure de sodium et du citrate de soude, on est arrivé à remettre ces sujets sur pied.

2° *Au point de vue diagnostique*, étant donné que l'*administration de potassium* provoque chez l'addisonien une réaction spécifique caractérisée par une *excrétion exagérée de sodium et de chlore*, et par la précipitation des symptômes de crise, Cutler eut l'idée d'utiliser cette réaction comme test dans les cas où le diagnostic de maladie d'Addison n'est pas évident; on détermine la concentration urinaire du sodium et du chlore à la fin d'une période de cinquante-deux heures d'un régime riche en potassium et pauvre en sel : l'existence d'une concentration exagérée de chlore et de sodium dans les urines signe un état d'insuffisance surrénale corticale.

Enfin Wilder [147] attire l'attention sur un dernier fait : si la ration de potassium est basse (1,6 g. par jour), l'*épreuve de Harrop* reste négative et n'aboutit pas à l'insuffisance surrénale aiguë; par contre, avec une dose normale ou augmentée (4 g. et au-dessus), elle se traduit rapidement par un déséquilibre important.

Il importe, en conséquence, *de régler la teneur en potassium du régime sans sel* dans cette épreuve, puisque ses résultats peuvent varier dans une certaine mesure selon que le sujet ingère peu ou beaucoup de potassium et que l'effet de la diète de sodium est contrarié ou favorisé d'autant, toutes choses égales d'ailleurs.

Etant donnée la haute toxicité de l'ion potassium, les expérimentateurs se sont demandé quel pouvait bien être *son rôle* dans la pathogénie des accidents d'insuffisance surrénale.

Ce rôle est loin d'être élucidé.

1° En 1935, Urechia et ses collaborateurs [139, 140] avaient suggéré que la toxicité de l'ion potassium et son action élective sur la fibre musculaire pouvaient expliquer les signes d'asthénie qu'on observe dans l'insuffisance surrénale expérimentale et dans la maladie d'Addison.

2° Nicholson et Soffer [87] ont remarqué qu'il y a chez les chiens décapsulés une corrélation étroite entre la concentration du potassium dans le plasma et la fibrillation auriculaire, laquelle se voit assez souvent après surrénalectomie. Duque, Lopez Morales et Lafuente [25] ont fait des études électrocardiographiques dans 15 cas d'Addison type et ont constaté une insuffisance cardiaque constante et intense.

3° Zwemer et Truskowski [153] ont noté que l'injection à des animaux intacts d'une dose de potassium suffisante pour que le taux de cet élément dans le sang dépasse 30 mg. détermine des symptômes analogues à ceux de l'insuffisance surrénale. Au-dessus de cette dose, on n'observe pas de phénomènes cliniques.

D'autre part, les animaux normaux traités par des extraits cortico-surrénaux, supportent des doses de potassium plus fortes que les témoins non traités. Ceci démontre le rôle protecteur de l'hormone cortico-surrénale contre l'effet toxique du potassium.

4° Enfin, beaucoup d'auteurs admettent, avec Wilder et Kendall, que l'*hyperkaliémie constitue le trouble initial* du syndrome humoral et conditionne les autres perturbations. Les phénomènes se passeraient de la façon suivante :

— A la suite de la déficience corticale, il y aurait primitivement une rétention de potassium par diminution de son excrétion urinaire;

— Cette rétention de potassium provoquerait secondairement une excrétion du sodium et une chute de sa concentration dans le plasma;

— Ce bouleversement électrolytique entraînerait une nouvelle répartition de l'eau dans le corps, avec hémoconcentration consécutive.

Mais, contre cette hypothèse, parle le fait qu'au cours de la phase chronique de la maladie d'Addison on peut trouver une kaliémie normale coexistant avec une chute du sodium plasmatique par augmentation de l'excrétion rénale de cet ion. Il semble plus logique d'admettre qu'il y a primitivement un trouble portant d'une façon élective sur l'excrétion rénale de chaque ion : sodium et potassium.

Quoi qu'il en soit, une chose est remarquable : c'est l'*antagonisme complexe* existant entre ces deux électrolytes :

1° Le régime pauvre en potassium tend à amender les phénomènes cliniques et humoraux, tandis que le régime pauvre en sel les aggrave.

2° L'administration de potassium provoque la déperdition du sodium avec exacerbation des symptômes.

3° L'administration de sodium provoque l'excrétion du potassium. Ceci a déjà été signalé en 1911 par Biernacki [13], et nous savons aujourd'hui que le succès du régime hypersalé dépend de phénomènes semblables.

III. — *Conclusion.*

A. — Si maintenant nous considérons dans son ensemble cette question de la *constitution* du syndrome humoral tel qu'il existe chez l'animal surrénalectomisé et chez l'addisonien au cours des formes sévères des périodes de crise et de la phase terminale, nous pouvons dire que ce syndrome comprend les éléments suivants :

1° Il y a une diminution considérable du volume sanguin par changement de la répartition de l'eau dans l'organisme. Cette diminution du volume sanguin entraîne secondairement une modification de la fonction uréo-sécrétoire du rein avec azotémie.

La déshydratation sanguine est liée au trouble du métabolisme des électrolytes, notamment du sodium.

2° La concentration du sodium dans le plasma est diminuée par augmentation de son excrétion rénale (action directe). Il y a une chute parallèle mais moins prononcée du chlore. La déperdition de sodium et de chlore a pour conséquence une acidose par diminution des bases, d'où chute de la réserve alcaline.

3° Enfin, il y a une élévation du taux du potassium par diminution de son excrétion (action directe sur le rein). Mais les variations de la kaliémie sont relativement beaucoup moins importantes que celles de la natrémie.

B. — A ce syndrome humoral se superpose un syndrome clinique dont le caractère dominant est l'*état de shock* que présentent la plupart des malades, et qui est déterminé par la déperdition excessive d'eau et de sodium.

C. — 1° L'injection d'extrait cortical actif qui remplace l'hormone déficiente, l'administration de sels de sodium, la restriction en potassium, permettent de rétablir le taux normal des électrolytes plasmatiques et la répartition normale de l'eau dans le sang et les tissus. La dilution du sang améliore la fonction uréo-sécrétoire du rein et l'azotémie disparaît. En même temps, il y a une amélioration au point de vue clinique.

2° Inversement, un régime pauvre en sel ou riche en potassium provoque chez l'addisonien une réaction spécifique, caractérisée par l'aggravation du déséquilibre hydrominéral, et partant du syndrome clinique. Des sujets de contrôle ne

présentent dans ces conditions aucun changement clinique et des modifications humorales insignifiantes.

D. — *Il y a un parallélisme étroit entre l'intensité des troubles humoraux et la gravité des manifestations cliniques.*

1° *Pendant la phase chronique* de la maladie d'Addison et *dans les formes moins sévères,* le syndrome humoral n'est de loin pas aussi accusé. Tout récemment encore, Decourt et Guillaumin [23] ont insisté sur ces faits. En particulier, l'hyperkaliémie est minime; elle manque assez fréquemment, et c'est pourquoi, nous le répétons, elle ne saurait être considérée comme le trouble primordial dont dépendent tous les autres symptômes humoraux.

Dans les formes frustes ou de début, l'*étude statique des électrolytes* sanguins peut montrer des concentrations apparemment normales.

Ceci explique les divergences d'opinion des auteurs quant au rôle des modifications hémochimiques dans la pathogénie de l'insuffisance corticale. Cependant, dans ces formes compensées, le trouble biologique existe et peut être extériorisé par l'*étude dynamique;* en effet, chez ces sujets, l'équilibre hydrominéral est caractérisé par une fragilité et une instabilité spéciales qui les font réagir d'une manière spécifique, soit à l'apport supplémentaire d'ions potassium, soit à la privation de sels de sodium. Ces notions ont une importance considérable pour le diagnostic des états d'addisonisme.

2° Nous savons que la surrénalectomie bilatérale détermine chez l'animal l'apparition rapide d'une crise aiguë.

Par contre, si, chez un animal privé de ses surrénales et maintenu par des injections de cortine, on réduit peu à peu les doses d'hormone, on assiste au développement progressif des troubles hémochimiques et cliniques de l'insuffisance surrénale.

De même, chez l'addisonien, à mesure que la maladie évolue, la déficience hormonale progressive engendrée par l'extension des lésions corticales entraîne un syndrome humoral et clinique de plus en plus accentué.

D'autre part, l'*évolution de la maladie d'Addison est entrecoupée* d'une façon irrégulière par des *épisodes aigus*, comparables par leur haut degré à ceux qui résultent d'une exérèse opératoire brutale des glandes surrénales. Chaque poussée laisse derrière elle une déficience corticale plus intense et un syndrome humoral plus marqué qu'avant. Cette notion est très importante au point de vue prophylaxie. La cause de ces crises est variable, mais, dans l'immense majorité des cas, celles-ci sont déclenchées par une *infection* intercurrente, souvent légère, contre laquelle l'addisonien ne peut pas se défendre; car il y a chez ces malades une réduction du tissu cortical indispensable à la vie, ce qui entraîne une diminution de la résistance physique (Thaddea). Or, l'infection déprime et peut même abolir complètement et passagèrement la sécrétion du tissu cortical restant. Immédiatement le déséquilibre hydrominéral s'accentue : le sang se concentre et l'azotémie grimpe; il y a une fuite exagérée de sodium par le rein et le potassium sanguin augmente.

En même temps, l'état général s'aggrave : l'asthénie devient extrême, la force musculaire presque nulle; il apparaît des vomissements, de la diarrhée, des douleurs lombaires ou solaires intenses; la tension artérielle baisse et les phénomènes peuvent aller jusqu'au collapsus.

A ce moment, le syndrome humoral est superposable à celui de l'animal surrénalectomisé. *La gravité de la situation est commandée par l'état de shock*, qui résulte, nous l'avons dit à plusieurs reprises déjà, de la perte exagérée d'eau et d'électrolytes.

Cependant, Swingle, Parkins, Taylor et Hays [122] ont montré qu'une insuffisance surrénale sévère avec hémoconcentration, *déshydratation et collapsus circulatoire*, pou-

vait se produire en l'absence de modifications marquées du taux du chlore et du sodium sanguin.

Loeb [71] a observé 6 cas de maladie d'Addison classique où la mort survint dans un état de shock intense avec cyanose périphérique, effondrement de la tension, etc.; or, chez ces sujets, l'étude du chimisme sanguin avait montré une composition électrolytique parfaitement normale, mais il y avait une déshydratation considérable. Dans ces conditions, il est indispensable — et nous insisterons à plusieurs reprises sur ce point — d'administrer de grandes quantités de liquide.

Au début de cette année, Wilson et Sundermann [149] ont signalé que justement le manque d'eau en présence d'administration de sel aggrave l'état de shock dans lequel la concentration du sodium est sensiblement normale.

3° Au cours de *certaines toxi-infections et intoxications aiguës*, la sécrétion corticale de sujets non-addisoniens peut être très réduite ou supprimée temporairement par imprégnation toxinique ou toxique des surrénales (nous savons que les toxines et les poisons se fixent de préférence sur les lipoïdes du cortex, lequel a un rôle antitoxique).

Dans ces cas, le tableau hémochimique et clinique est superposable à celui de la crise de l'addisonien et de l'animal décapsulé; *mais le syndrome n'est pas aussi pur*, car il y a d'autres facteurs qui entrent en jeu (atteinte rénale, atteinte cardiaque) et qu'il est nécessaire de dissocier du facteur surrénalien.

*
* *

B. — LE SYNDROME HUMORAL DANS LES INSUFFISANCES SURRENALES AIGUES NON ADDISONIENNES

Le syndrome humoral de la maladie d'Addison se retrouve dans les insuffisances surrénales aiguës non addisoniennes qui compliquent certaines *toxi-infections* et *intoxications*.

I

Il n'y a aucun doute que les ***infections aiguës toxiques et septiques*** s'accompagnent de lésions morphologiques et fonctionnelles de la cortico-surrénale.

A. — *a*) En particulier, depuis Virchow, nous connaissons les grosses lésions anatomiques des surrénales au cours de la ***diphtérie maligne.***

Chalier, Jeune et Revol [16] ont montré que les altérations siègent presque exclusivement dans la portion corticale et consistent surtout en suffusions hémorragiques.

L'insuffisance surrénale est pratiquement constante au cours de la diphtérie maligne.

b) *Cliniquement*, elle se traduit par :

— une adynamie et une prostration profonde;
— des signes de collapsus vasculaire avec pâleur, hypotension, pouls filant;
— des troubles gastro-intestinaux avec diarrhée et vomissements.

On a, somme toute, le tableau du « medicalshock » tel qu'il se présente chez l'addisonien en période de crise.

Devant les constatations anatomiques et ce syndrome clinique caractéristique, Lereboullet [65] avait déjà émis l'hypothèse que l'insuffisance surrénale devait jouer un rôle important dans la genèse de la malignité de la diphtérie.

c) Cette hypothèse a été confirmée par les *données humorales :* dans la diphtérie maligne on retrouve, en effet, le syndrome hémochimique mis en évidence chez les addisoniens, c'est-à-dire :

— déshydratation sanguine et azotémie;
— chute de la natrémie, de la chlorémie et de la réserve alcaline;
— hyperkaliémie.

Mais, dans la diphtérie maligne, outre le facteur surrénalien, deux autres facteurs entrent en jeu :

— la myocardite;
— la néphrite (Chalier),

et certains symptômes comme l'azotémie et les signes de collapsus vasculaire peuvent avoir une double origine :

— l'hypotension peut être d'origine cardiaque et surrénale;
— l'azotémie, d'origine rénale et surrénale.

Or, il est important, en présence d'une diphtérie maligne, d'arriver à établir la part qui revient aux différents facteurs; ceci est possible par l'examen humoral :

1° En l'absence de déséquilibre hydrominéral, l'azotémie est d'origine exclusivement rénale, et l'hypotension d'origine cardiaque.

2° Associées à la déshydratation sanguine et aux troubles électrolytiques, l'azotémie et l'hypotension doivent reconnaître une double origine : rénale et surrénale pour l'une, cardiaque et surrénale pour l'autre.

Pour donner une idée des modifications humorales, nous rapportons les résultats de Nitschke et Krätschell [90], qui ont étudié 119 enfants, dont 87 étaient atteints de diphtérie maligne et 32 de diphtérie ordinaire.

a) Dans les diphtéries malignes, ils ont constaté, notamment les premiers jours, une augmentation de la viscosité sanguine et des chiffres anormalement élevés de l'hémoglobine, du nombre des globules rouges et du taux des protéines, ce qui traduisait une *hémoconcentration* indiscutable. En même temps, il y avait une élévation de l'urée sanguine.

b) L'*étude des électrolytes sanguins* a révélé :

1° Une diminution parfois considérable du sodium avec une baisse concomitante mais généralement moins importante du chlore.

Ainsi, dans plus de 50 p. 100 des cas, le taux du sodium était en-dessous de 290 mg. pour 100 cm³, et le chiffre le plus bas qu'on ait trouvé était 255 mg. p. 100.

Dans 45 p. 100 des cas, les chiffres du chlore étaient inférieurs à 340 mg. pour 100 cm³, et le chiffre le plus bas observé était 268 mg. p. 100.

A plusieurs reprises, les auteurs ont été frappés par le parallélisme existant entre la gravité de l'affection et la chute de la chloronatrémie, notamment chez les enfants morts dans les dix premiers jours. Les valeurs les plus basses ont été notées peu de temps avant la mort.

Inversement, avec le processus de guérison, les valeurs du sodium et du chlore remontaient progressivement à leur niveau normal.

2° Les modifications de la kaliémie étaient particulièrement intéressantes, car, non seulement elles étaient plus fréquentes, mais les écarts de la normale étaient beaucoup plus considérables.

Ainsi, sur les 87 cas de diphtérie maligne, 57 fois les valeurs du potassium dépassaient 23 mg. pour 100 cm³. L'hyperkaliémie peut être considérable : dans 16 cas, elle était supérieure à 30 mg. p. 100, et le chiffre le plus élevé était 37,1 mg. p. 100. Avant la guérison, le taux du potassium retombait toujours à la normale.

Cependant les troubles électrolytiques qui signent l'insuffisance surrénale ne se retrouvent pas seulement dans la diphtérie maligne, mais dans la diphtérie en général. Ainsi, dans 9 cas, sur les 32 cas de diphtérie ordinaire, la kaliémie dépassait 23 mg. pour 100 cm³.

Les auteurs signalent l'intérêt qu'il y a de rechercher ces modifications humorales, notamment l'hyponatrémie et l'hyperkaliémie; cela *permet de préciser le diagnostic de syndrome surrénalien* au cours de la diphtérie maligne.

Indépendamment de ces auteurs, Mac Lean [76] a fait des études analogues chez les dipthériques en se demandant s'il existe chez eux des modifications sanguines qui parleraient

en faveur de l'existence d'une insuffisance surrénale; ses résultats ont confirmé ceux de Nitschke et Krätschell. Enfin, Vallette, de Strasbourg [141], a réuni 8 observations dont les faits concordent dans les grandes lignes avec ceux des auteurs précédents.

Dans la diphtérie maligne, la reconnaissance du syndrome humoral, et partant, de l'insuffisance surrénale, a une importance primordiale pour la conduite du *traitement*.

a) Déjà, en 1928, Lereboullet [65] avait signalé l'effet très favorable des injections précoces d'extrait surrénal total; et, dans les dernières années, l'emploi systématique d'*extraits corticaux actifs* a permis d'améliorer sensiblement le pronostic (Thaddea).

b) D'autre part, étant donné ce que l'on sait maintenant de l'action de la *thérapeutique saline* dans la maladie d'Addison, il était logique d'essayer de donner dans la diphtérie du chlorure de sodium. En 1926, Mac Lean [75] a essayé ce traitement dans toute une série de diphtéries graves, et a obtenu des résultats extrêmement intéressants.

Il n'y a pas très longtemps, l'apparition de vomissements et surtout une azotémie élevée au cours d'une diphtérie maligne étaient considérées comme un signe d'une extrême gravité et le cas était désespéré. Cela est si vrai que Chalier [17] a énoncé la règle suivante : « Lorsque, dans une diphtérie maligne, le taux de l'urée atteint ou dépasse 1 g., surtout à deux examens successifs, le pronostic est à coup sûr fatal. »

En réalité, nous savons aujourd'hui que, dans ces cas, l'azotémie est liée en grande partie à la déshydratation sanguine consécutive à la déficience corticale et que la gravité des symptômes est très souvent conditionnée par l'état de shock où se trouvent les malades.

Vallette [141] a montré que les injections de sérum salé amènent fréquemment une amélioration frappante avec une diminution concomitante de l'azotémie, même en cas de néphrite indubitable. Il a pratiqué ces injections dès l'appa-

rition des vomissements; donc, ni l'azotémie élevée, ni les vomissements, ne sont des signes de pronostic nécessairement fatal quand on met en œuvre cette très simple thérapeutique.

En résumé, nous pouvons admettre avec Gordon, de Manchester [31], que la malignité de la diphtérie peut être mise très souvent sur le compte d'une déficience de la sécrétion cortico-surrénale; dans ces cas, il faudra associer à la sérothérapie spécifique et aux tonicardiaques l'administration intraveineuse de solution renfermant du chlorure de sodium, du citrate de soude et de l'extrait cortical actif; ce dernier peut aussi être injecté dans le muscle. Ainsi on combattra l'état de shock en rétablissant l'équilibre hydrominéral.

B. — ***D'autres toxi-infections*** peuvent déterminer des lésions des surrénales avec des troubles biochimiques caractéristiques, quoique pas aussi fréquemment que la diphtérie; telles :

— la *scarlatine maligne;*
— la *grippe;*
— la *dysenterie à bacilles de Shiga;*
— la *fièvre typhoïde*,

mais, dans ces cas, l'étude des manifestations humorales est moins poussée.

Cependant Najib Farah [86] a retrouvé dans les *toxi-infections éberthiennes* les mêmes changements sanguins que dans un abaissement du sodium et du chlore plasmatiques, associé à la concentration du sang et à l'azotémie.

Dans ces typhoïdes graves, Wahl [145] distingue, à côté du facteur myocardite, un syndrome toxique constitué par un facteur azotémique et un facteur d'insuffisance rénale fonctionnelle, lequel est responsable dans beaucoup de cas de la prostration extrême et de la tendance à l'hypotension et au collapsus. Ce syndrome toxique fonctionnel est amélioré par l'administration d'extrait cortical actif, qui atténue les phénomènes rénaux et la tendance au collapsus.

Enfin, dans quelques observations non publiées, Damade, de Bordeaux, a noté l'heureuse action de la thérapeutique saline au cours de typhoïdes graves, où le collapsus ne cédait pas malgré l'administration des tonicardiaques les plus énergiques.

II

Certaines intoxications exogènes ou endogènes s'accompagnent également de troubles graves de la fonction surrénale. Nous n'en signalons que deux parce qu'elles sont à l'ordre du jour, à savoir :

— les vomissements incoercibles;
— les brûlures graves.

1° Dans les *vomissements incoercibles*, on retrouve le syndrome clinique [84] et humoral [19] de l'insuffisance surrénale. Nous savons que la grossesse est toxique pour les surrénales, dont la corticale lutte contre les toxémies gravidiques. Alors que, pendant la grossesse normale, il y a un excès de cortico-stimuline et une hypertrophie considérable des surrénales, portant essentiellement sur la corticale, cette multiplication des cellules corticales fait défaut dans les vomissements incoercibles, il y a une diminution des cellules basophiles de l'hypophyse et de la cortico-stimuline. L'administration d'extrait cortical actif et la thérapeutique saline [142, 52, 128] amendent très rapidement les manifestations, notamment les symptômes de collapsus cardio-vasculaire.

2° Enfin, les *brûlures graves* s'accompagnent toujours d'une insuffisance surrénale.

Kolisko fut le premier à signaler, en 1913, des lésions histologiques des surrénales à la suite de brûlures graves; ces lésions sont dues aux toxalbumines, contre lesquelles le tissu surrénal est particulièrement sensible.

Henri Daniel [21] a provoqué chez le lapin des lésions

du cortex surrénal par l'injection d'extraits urinaires de grands brûlés.

Tout récemment, *Einhaüser* [26] a démontré à nouveau par des expériences sur des animaux, le rôle important de ces lésions surrénales dans les brûlures.

Le même auteur a relevé les perturbations du métabolisme hydrominéral : chez les grands brûlés, le sang est épaissi, l'hypochloronatrémie est manifeste, tandis que le taux du potassium est augmenté; il y a de l'azotémie et de l'acidose.

L'adynamie et la prostration, les troubles de la thermorégulation et de la respiration, rappellent d'une manière saisissante l'état de l'animal surrénalectomisé et de l'addisonien en période de crise.

Par l'administration d'hormone cortico-surrénale, Einhaüser est arrivé à prolonger ou à sauver la vie de cobayes chez lesquels il avait produit des brûlures étendues.

Il a essayé le même traitement avec succès chez un garçon de 13 ans atteint d'une brûlure qui affectait 55 p. 100 de la surface du corps; jusqu'ici, les cas semblables étaient toujours fatals.

Ces observations confirment l'affirmation de Wilson [150], qui, en 1936 déjà, avait publié l'observation de trois malades gravement brûlés auxquels il avait pu sauver la vie par l'injection d'extrait cortical actif.

III

Nous pouvons donc conclure :

Certaines toxi-infections et intoxications s'accompagnent d'une insuffisance surrénale aiguë dont le tableau clinique et humoral se superpose à celui de l'animal décapsulé et de l'addisonien en état de crise.

La *reconnaissance du syndrome humoral* nous permet d'affirmer l'existence d'une déficience corticale que les symptômes cliniques nous ont déjà fait présumer et nous donne la

possibilité de dissocier ce qui appartient au facteur surrénal de ce qui appartient aux facteurs rénal et cardiaque.

De plus, elle est pour nous une *indications absolue d'instituer*, à côté des traitements habituels, le *traitement de l'insuffisance surrénale aiguë*.

Comme dans les formes sévères et les périodes de crise de la maladie d'Addison, il y a lieu d'administrer par voie parentérale des *solutions salines* et de l'*extrait cortical* pour suppléer à l'hormone déficiente. Cette thérapeutique combat l'état de shock en tendant à rétablir le volume sanguin normal et le taux normal des électrolytes; en même temps, l'azotémie et l'acidose disparaissent dans la mesure où ils dépendent du syndrome humoral.

Par cette thérapeutique, on obtient souvent des résultats inespérés.

*
* *

C. — HORMONE CORTICO-SURRENALE ET EQUILIBRE HYDROMINERAL

I. — *Action régulatrice du cortex surrénal sur l'équilibre hydrominéral de l'organisme.*

Jusqu'à présent, nous avons parlé indifféremment d'hormone corticale et de cortine. Nous pouvons, en effet, admettre que l'*extrait cortical actif contient toutes les hormones normalement sécrétées par le cortex surrénal.*

a) Le cortex surrénal remplit par son hormone vitale une fonction primordiale dans la régulation et le maintien de l'équilibre hydrominéral de l'organisme.

1° Il a une action sur le rein et contrôle *directement* l'excrétion des ions sodium (Loeb) et potassium (Wilder et Kendall).

2° Il a une action sur la perméabilité des membranes cellulaires. Il joue un rôle dans la répartition de l'eau dans le

corps (Harrop). Il agit ainsi sur la masse sanguine, dont les variations sont liées au métabolisme de l'eau et des électrolytes (Swingle), et par là il exerce un *contrôle indirect* sur la fonction uréo-sécrétoire des reins (Kuhlmann).

b) Ce rôle du cortex surrénal dans le maintien de l'équilibre hydrique et électrolytique se traduit surtout par les perturbations que subit cet équilibre :

1° lorsque l'hormone corticale est déficiente :

syndromes d'hypocortico-surrénalisme, dont le type le plus pur est la maladie d'Addison;

2° ou lorsqu'elle est en excès :

syndromes d'hyperfonctionnement cortico-surrénal.

1° Nous rappelons que le trouble hémochimique de l'*insuffisance surrénale* comprend les éléments suivants :

— hémoconcentration;
— hypochloronatrémie;
— hyperkaliémie.

L'administration de cortine corrige ces troubles humoraux en rétablissant le volume normal du sang en remontant le sodium et la chlorémie et en diminuant le taux du potassium.

2° Dans l'*hypercortico-surrénalisme*, on observe des perturbations électrolytiques inverses :

a. En injectant de fortes doses d'extrait cortical à un sujet normal, on peut réaliser un état d'*hypercortico-surrénalisme expérimental* [132, 133, 135]. Dans ces conditions, la cortine agit passagèrement dans le même sens que chez l'addisonien, c'est-à-dire qu'elle produit des modifications inverses de celles qui existent dans l'insuffisance surrénale; on observe le même phénomène avec l'insuline, qui, administrée à un sujet normal, tend à engendrer une baisse de la glycémie inopportune chez lui, tandis qu'elle serait opportune chez un sujet diabétique.

Harrop [37] et Thorn [132, 133, 135], d'une part, Hartman, Lewis et Toby [50] d'autre part, ont montré que l'injection de cortine à des chiens et des hommes (les uns et les autres normaux) provoque une rétention de chlore, et davantage de sodium, et une augmentation de l'excrétion urinaire du potassium. Ces phénomènes sont suivis, le lendemain, de mouvements d'électrolytes en sens inverse.

β. Les mêmes modifications du chimisme sanguin se retrouvent à l'état pathologique. Mac Quarrie, Johnson et Ziegler [77], d'une part, Anderson, Haymaker et Joseph [7, 8], d'autre part, ont signalé chez des sujets présentant un syndrome d'hyperfonctionnement cortical (*syndrome de Cushing*) des changements du taux des électrolytes plasmatiques et de l'excrétion urinaire du sodium et du potassium diamétralement opposés à ceux qu'on observe dans la maladie d'Addison.

Anderson, Haymaker et Joseph ont appuyé ces observations d'une manière très élégante en montrant que les extraits de sang de ces sujets sont capables de prolonger la vie de rats surrénalectomisés.

II. — ***Constitution de l'hormone cortico-surrénale. — Action de l'hormone de synthèse sur le métabolisme hydrominéral. — La question de la pluralité et de la spécificité.***

a) Les *extraits corticaux*, désignés généralement sous le nom de cortine [46], contiennent tous les principes actifs du cortex surrénal.

Nous savons que ces extraits ont été préparés et étudiés, au cours des années 1928-1930, par Rogoff et Stewart [104, 105], Hartman [51, 46], Swingle et Pfiffner [114, 115]. Ces auteurs ont démontré que les extraits corticaux, à l'encontre de l'adrénaline, sont capables d'assurer la survie des animaux décapsulés et de les maintenir dans un état absolument normal pour un temps indéfini. Expérimentés sur

l'addisonien, ces extraits semblaient donner des résultats extraordinaires et jusqu'alors inobservés.

Nous savons aujourd'hui que ces résultats tiennent à l'action rectificatrice exercée par la cortine sur le déséquilibre hydrominéral.

b) Or, de nouveaux travaux ayant pour but d'élucider la composition chimique de ces extraits, aboutirent à l'isolement par Kendall [60] d'une part, Pfiffner, Wintersteiner et Vars d'autre part [91, 92], d'éléments cristallisés, qui firent l'objet d'études très poussées.

Peu après, Reichstein et ses collaborateurs [95, 97, 113] parvinrent à isoler des extraits corticaux plusieurs corps à l'état pur dont ils reconnurent la nature stéroïde, et dont la plus active est la *corticostérone*. Puis Reichstein et Steiger [95, 96, 97], réalisèrent la synthèse, à partir du cholestérol, de la *désoxycorticostérone*, dont la présence fut retrouvée dans la cortico-surrénale. Au point de vue chimique, cette désoxycorticostérone se différencie de la corticostérone par l'absence du groupe hydroxyle dans le noyau (voir tableau IV), mais physiologiquement, comme nous le verrons plus loin, elle possède les mêmes propriétés. Combinée à l'acide acétique, elle forme un ester : l'*acétate de désoxycorticostérone*, qui possède une forte activité biologique.

c) A l'aide des deux produits isolés par Reichstein : corticostérone et désoxycorticostérone, il est possible de maintenir en vie les animaux décapsulés, bien que les doses nécessaires soient relativement élevées. Il faut en conclure que les extraits contiennent encore des substances plus actives que celles que nous connaissons jusqu'ici ou que l'activité plus forte des extraits est due à l'effet concurrent de plusieurs substances présentes. Etant donné que la cortico-surrénale se compose de trois zones dont les cellules diffèrent, tant au point de vue morphologique qu'au point de vue histochimique, on peut admettre qu'il *s'agit probablement de plusieurs substances actives*.

Thorn, Engel et Eisenberg [134] ont étudié l'action de la corticostérone et de la désoxycorticostérone sur le métabolisme hydrominéral du chien normal et du chien décapsulé; ils ont constaté que l'injection de ces produits provoque une rétention exagérée de sodium et de chlore et une élimination exagérée du potassium.

De même, des injections sous-cutanées quotidiennes d'une solution huileuse d'*acétate de désoxycorticostérone* (hormone corticale synthétique) permettent de maintenir en bonne santé les chiens décapsulés. Ce corps possède une efficacité beaucoup plus grande.

Pour pallier à la nécessité des injections quotidiennes, pour obtenir une absorption plus uniforme et pour réaliser une économie de l'hormone synthétique utilisée, les auteurs précités ont substitué aux injections l'*implantation sous-cutanée de boulettes de cristaux d'acétate de désoxycorticostérone* [137].

Dans ces conditions, les chiens surrénalectomisés peuvent être maintenus en excellent état, même si on les soumet à un régime pauvre en sel. L'implantation provoque, en effet, un retour à la normale des électrolytes du plasma par augmentation de l'excrétion du potassium et par diminution rapide de l'excrétion du sodium et du chlore; en même temps, le chien est plus vivant, l'appétit revient, le poids augmente. Inversement, le retrait des boulettes détermine une concentration sanguine, une rétention de potassium et une chute de la concentration sanguine du sodium et du chlore plasmatique par augmentation de l'excrétion de ces deux ions; en même temps, l'état général s'aggrave et le poids fléchit.

Dans l'*insuffisance surrénale humaine*, on a constaté des phénomènes analogues. Dryerre [24] rapporte l'observation d'un addisonien chez lequel l'implantation de tablettes d'acétate de désoxycorticostérone provoqua une amélioration prolongée de l'état général avec un retour à la normale de la concentration urinaire du sodium. En injection, l'acétate de désoxycorticostérone produit les mêmes modifications,

mais moins marquées. Ces résultats furent confirmés par L. Simpson [107] et Thorn et ses collaborateurs [138] (voir chap. III : « Traitement de la maladie d'Addison »).

d) Cependant des recherches récentes semblent démontrer que l'*action correctrice de la cortine et de ses dérivés cristallisés sur le déséquilibre hydrominéral n'est pas absolument spécifique*. Cette question est intéressante du point de vue théorique.

En effet, les recherches de Kendall et Reichstein, en permettant l'identification des substances actives isolées des extraits corticaux et leur synthèse, firent en même temps découvrir leur *étroite parenté avec les hormones sexuelles :*

— hormone sexuelle masculine : testostérone;
— hormone du corps jaune : progestérone.

1° Cela s'explique en partie par l'*origine embryogénique* commune et par l'analogie de *structure histologique* des glandes sexuelles (ovaire en particulier) et cortico-surrénales.

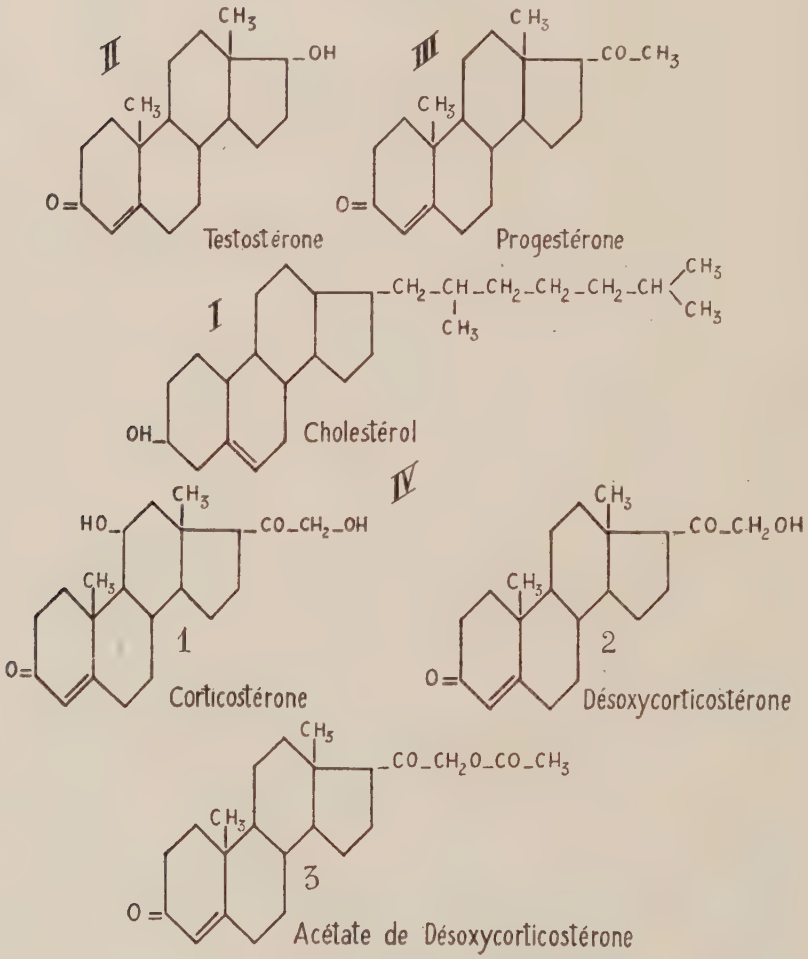
2° Lorsqu'on compare les formules structurales des différentes substances, on retrouve toujours le même squelette polycyclique (cyclopentanolpolyhydrophénantrène). Hormones sexuelles et hormones cortico-surrénales appartiennent au groupe des *hormones stéroliques* (*steroïd hormones*) et sont en rapport défini avec le cholestérol. Si nous considérons, par exemple, la désoxycorticostérone, que Reichstein a isolée des extraits corticaux et préparée synthétiquement, nous voyons que ce n'est que l'oxyprogestérone; sa formule chimique ne diffère de la progestérone que dans le détail : sur l'anneau D, en position 17, la chaîne latérale est constituée par $CO—CH_2—OH$ au lieu de $CO—CH_3$ de la progestérone. (V. tableau IV ci-après).

3° Or, à cette parenté chimique, se superpose une parenté biologique :

a. Nous savons que la cortine et ses dérivés synthétiques sont capables d'exercer une action semblable à celle de cer-

taines hormones sexuelles, si bien que Hoffmann [55] considère le tissu cortical comme une « glande sexuelle accessoire ».

TABLEAU IV



— Miescher, Fischer et Tschopp [85 *bis*], Engelhardt [27], Hoffmann [55], ont démontré expérimentalement que ces produits sont susceptibles de provoquer la transformation typique de la muqueuse utérine caractéristique de l'hormone du corps jaune ou progestérone.

Beall et Reichstein [12] ont réussi à isoler la progestérone des extraits corticaux. L'*action progestative* de ces extraits est due surtout à la présence de la progestérone et, en second lieu, à l'action spécifique de la désoxycorticostérone, prochement apparentée à la progestérone.

— D'autre part, il est vraisemblable que le cortex surrénal sécrète une substance très voisine physiologiquement de l'hormone testiculaire, et qui est responsable des signes d'hirsutisme dans les syndromes d'hypercortico-surrénalisme. Reichstein a isolé des extraits corticaux l'*adrénostérone*, dont l'action est voisine de celle du testostérone et qui a une action appréciable sur la croissance de la crête de coq.

β. Inversement, et c'est à cela que nous voulons en venir, *certaines hormones sexuelles peuvent exercer sur le métabolisme hydrominéral une action comparable, dans une certaine mesure, à celle des hormones cortico-surrénales.*

— Thorn et L. L. Engel [136] ont étudié chez le chien normal et chez le chien surrénalectomisé, l'action des hormones sexuelles sur l'excrétion des électrolytes par le rein. La *progestérone*, notamment, provoque, dans les vingt-quatre heures qui suivent l'injection, une rétention du sodium et une élimination exagérée du potassium. Ce phénomène est évidemment beaucoup moins prononcé qu'avec la désoxycorticostérone, par exemple.

Cependant la progestérone est capable de prolonger la survie des chiens (Thorn et L. L. Engel [136]) et des rats (A. Fischer et M. Engel [28]) décapsulés, mâles et femelles.

Il y a, d'ailleurs, un fait bien connu : c'est l'effet favorable de l'œstrus, de la gravidité et de la pseudo-gravidité sur la survie des animaux surrénalectomisés.

Rogoff et Stewart [104 *bis*] ont étudié la tolérance des chiennes gravides et ont signalé que celles-ci survivent même soixante jours après l'ablation des surrénales, grâce à la suppléance du cortex par la progestérone, laquelle est produite abondamment pendant la grossesse.

A. Fischer et M. Engel [28] ont montré que les ovaires des rats traités avec une gonado-stimuline sont capables de produire assez de progestérone pour prolonger nettement la vie après décapsulation.

De même, Swingle, Parkins, Taylor et Hays [124] ont traité des chiennes surrénalectomisées avec l'hormone gonadotrope, et ces chiennes sont restées apparemment saines jusqu'à soixante jours après l'opération.

Ce qui, du point de vue biologique, est remarquable, c'est qu'une hormone dont le rôle physiologique consiste dans la transformation de certains organes de reproduction, puisse en même temps exercer sur le métabolisme hydrominéral une fonction vitale comparable, jusqu'à un certain point, à celle des hormones cortico-surrénales. Théoriquement parlant, la spécificité de ces dernières est de ce fait très compromise.

Quant au cholestérol et aux stérols dont dérivent les hormones sexuelles et cortico-surrénales, ils n'ont aucune influence sur la sphère génitale ou sur le métabolisme hydrominéral. Ils ne sont peut-être transformés en hormones sexuelles et cortico-surrénales que sous l'influence du « chef d'orchestre des glandes endocrines » : l'Hypophyse.

*
* *

D. — CONCLUSION

On peut résumer de la façon suivante les enseignements capitaux qui découlent des faits que nous avons rapportés :

I. — Le *cortex surrénal remplit* par son hormone (ou ses hormones), dont la spécificité est contestable, une fonction vitale dans la régulation et le maintien de l'équilibre hydrominéral de l'organisme.

II. — *Dans la maladie d'Addison*, affection chronique qui réalise le type le plus pur de l'insuffisance corticale, nous avons une *perturbation de cet équilibre hydrominéral*, qui, dans les cas typiques, comprend les éléments suivants :

1° Il y a une redistribution de l'eau dans le corps avec *hypohydrémie* et augmentation de l'eau intracellulaire. La diminution de la masse sanguine entraîne une insuffisance fonctionnelle du rein avec *azotémie* (*action indirecte*).

Cette perturbation de l'équilibre hydrique est liée au bouleversement des électrolytes.

2° En effet, il y a une augmentation de l'excrétion urinaire du sodium (par action directe sur le rein), qui se traduit par un *bilan sodique négatif*, c'est-à-dire une déperdition de sodium supérieure à l'ingestion. Il en résulte une chute du sodium plasmatique, qui s'accompagne d'une chute parallèle mais moins accentuée du chlore.

Cette hypochloronatrémie entraîne généralement une *chute de la réserve alcaline* (acidose).

3° Enfin, il y a une diminution de l'excrétion urinaire du *potassium* (par action directe sur le rein), qui détermine un *bilan positif*, c'est-à-dire une élimination inférieure à l'ingestion.

Il en résulte une augmentation du taux du potassium dans le sang.

Il y a, d'autre part, une augmentation du potassium intracellulaire.

III. — *Il existe une corrélation étroite entre l'importance du déséquilibre hydrominéral et la gravité des signes cliniques.*

1° Le déséquilibre est d'autant plus accusé que l'insuffisance surrénale est plus sévère; *il est particulièrement net dans les périodes de crise* de la maladie d'Addison et aussi dans l'insuffiansce surrénale aiguë accompagnant certaines toxi-infections et intoxications. A ce moment, ce qui constitue la gravité au point de vue clinique, c'est l'*état de shock* conditionné par la déshydratation et la perte excessive de sodium. L'état de shock se rencontre comme épiphénomène dans d'autres maladies où l'organisme s'appauvrit en eau et

en bases. Il réclame une thérapeutique immédiate, consistant dans l'apport de grandes quantités de liquide et de sels de sodium.

2° *Pendant la phase chronique de la maladie d'Addison et dans les formes moins sévères*, les troubles sont généralement peu apparents à l'analyse directe, mais, dans ces cas, l'équilibre hydrominéral présente une labilité particulière et constante qui permet d'accentuer spécifiquement le trouble biologique existant par des épreuves tests.

IV. — *Le déséquilibre hydrominéral est à l'origine des principales manifestations cliniques de la maladie d'Addison.* Ceci est démontré par deux faits :

1° On peut améliorer considérablement ces manifestations et même les faire disparaître en corrigeant le déséquilibre hydrominéral (et les modifications secondaires : azotémie et acidose) :

— soit en augmentant l'absorption du sodium, pour compenser son élimination urinaire excessive;
— soit en réduisant l'absorption du potassium, pour en éviter la rétention.

Cette considération est à la base du *traitement de la maladie d'Addison* par un régime pauvre en potassium et riche en sels de sodium.

2° Inversement, on peut aggraver spécifiquement les signes cliniques et précipiter l'apparition des crises d'insuffisance corticale en accentuant le déséquilibre hydrominéral :

— soit par la privation de sels de sodium;
— soit en augmentant l'apport de potassium.

Ceci constitue le principe de certains tests (*provocative tests* des auteurs américains) qui servent, comme nous allons le voir, pour le *diagnostic des formes frustes* et des *formes de début* de la maladie d'Addison.

CHAPITRE II

LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE D'ADDISON

> « Les progrès de la thérapeutique nous montrent que, malgré l'efficacité évidente de l'opothérapie surrénale et des autres moyens dont nous disposons pour la compléter, surtout le sel commun, la maladie d'Addison est une phase terminale, irrémédiable, du procès, et que nos probabilités de succès ne seront plus grandes que lorsque nous pourrons appliquer nos traitements avant cette phase terminale. »
>
> (Maranon.)

I. — L'insuffisance surrénale telle qu'elle a été décrite par Addison correspond toujours à des lésions destructives très étendues du cortex surrénal, et, à ce stade, la thérapeutique est souvent aléatoire.

Mais avant d'aboutir à cette phase terminale, l'organisme a passé par de longues *phases d'insuffisance relative* qui n'ont pas été diagnostiquées.

II. — D'autre part, il existe des formes à évolution plus lente, très accessibles au traitement et où des lésions partielles des glandes surrénales ne sont pas suffisantes pour provoquer un syndrome addisonien typique; ces *formes à symptomatologie incomplète*, ces formes frustes, sont en réalité de beaucoup les plus fréquentes dans la pratique quotidienne.

Le diagnostic doit donc avoir un double but :

— saisir la maladie d'Addison à son début;

— reconnaître les formes atténuées et atypiques.

Or, si les données cliniques permettent de porter le diagnostic de maladie d'Addison lorsque le syndrome est au complet, ce qui est rare, il n'en est pas pas de même lorsqu'il s'agit de formes frustes ou de début, qui précisément sont les plus intéressantes au point de vue thérapeutique.

Le plus souvent, dans ces cas, *la clinique reste hésitante et ne formule qu'un diagnostic de présomption. Et c'est l'étude des modifications humorales qui apporte les éléments de certitude.*

A. — LES DONNEES CLINIQUES

Quels sont les symptômes qui peuvent orienter le clinicien vers la possibilité d'une maladie d'Addison ?

1. D'abord et avant tout l'**asthénie,** qui est le signe prédominant de cette affection. Elle ne manque jamais et c'est elle qui oblige le plus souvent les malades à consulter leur médecin.

C'est une asthénie à la fois *musculaire* et *neuro-psychique :*

1° Il y a une *fatigabilité* progressive qui peut devenir telle que le malade redoute tout effort; dans certains cas il appréhende même de manger ou de parler.

Cette fatigue musculaire *est mesurable à l'ergographe de Mosso;* le tracé de la courbe d'effort montre un épuisement extrêmement rapide.

2° Ces troubles, qui souvent s'accompagnent de *souffrances diffuses* ou *localisées,* retentissent sur le psychisme; il y a une dépression cérébrale avec ralentissement du travail intellectuel, mais l'intelligence demeure normale; le sujet est obligé de limiter et d'interrompre fréquemment son travail cérébral.

L'*attention* diminue également et devient instable. Et ces malades sombrent dans des états mélancoliques voisins de la neurasthénie.

L'addisonien « a une diminution du vouloir et du passage à l'action : il est incapable de réaction physique et morale

et se laisse aller à la dépression et à la tristesse » (Sainton; Simonnet, Brouha).

2. Chez de tels sujets asthéniques, il faut rechercher attentivement les **pigmentations initiales,** qui d'ailleurs peuvent être le premier signe de la maladie d'Addison et rester longtemps isolées.

La pigmentation touche la peau, les muqueuses, les phanères.

Lorsqu'elle est caractéristique, notamment quand elle atteint les muqueuses, elle a une énorme valeur diagnostique. D'après Maranon [81], la maladie d'Addison affecte dans 98 p. 100 des cas des sujets bruns.

a) Chez ces bruns, la *mélanodermie cutanée* commence au niveau des *parties exposées à la lumière et aux agents atmosphériques* : front, figure, cou, face dorsale des mains. Les bains de soleil les brûlent beaucoup plus qu'ils ne brûlent les autres personnes.

— La pigmentation s'exagère au niveau des *zones normalement pigmentées* : mamelon et son aréole, aisselle, organes génitaux.

— Elle apparaît enfin au niveau *des régions exposées à des irritations, des frictions* (frottement du col, du corset, des jarretières), des pressions continues, et au niveau de cicatrices diverses (cicatrice d'appendicectomie, cicatrices de pointes de feu).

Dernièrement, Ramond [94] a rapporté le cas d'une addisonienne qui avait sur la région lombo-sacrée une grande tache fortement pigmentée, correspondant à la région habituelle de pression dans le décubitus dorsal.

Il est d'ailleurs possible de provoquer la pigmentation dans un but de diagnostic par l'épreuve du sinapisme ou du vésicatoire.

En somme, il y a chez ces sujets surtout une tendance excessive à la pigmentation.

b) La *pigmentation des muqueuses* est la plus typique, mais elle n'apparaît que plus tard. Maranon [81] signale

qu'elle *commence presque toujours sur la gencive supérieure au niveau des dents incisives*, en forme de tache diffuse, et il attache une grosse importance à ce signe, qu'il faut rechercher soigneusement.

Les « taches de chien » pathognomoniques sur la face interne des joues, à la hauteur des 2e et 3e molaires, appartiennent déjà à la période d'état de la maladie.

Maranon a démontré qu' « *il n'y a aucun rapport entre l'intensité de la lésion surrénale et l'intensité des pigmentations* » : ainsi, contrairement à ce que l'on pourrait penser, les formes chroniques et relativement bénignes s'accompagnent souvent d'une pigmentation précoce et intense, alors que les formes très graves et à évolution rapide peuvent présenter une pigmentation légère ou insignifiante.

3. En plus de la pigmentation initiale, **d'autres symptômes** peuvent se trouver plus ou moins définis dans les formes frustes ou de début de la maladie d'Addison.

1° L'*hypotension*, à laquelle on rattache la *raie blanche de Sergent*, est un symptôme parfois tardif.

2° L'*hypothermie* est constante, et cela est tellement vrai qu'une température subfébrile chez un addisonien doit faire prévoir une complication. On a défini l'addisonien « un grand frileux amaigri ».

3° En effet, l'*amaigrissement* sans cause apparente chez des sujets asthéniques doit attirer l'attention. « Il s'agit d'un symptôme très précoce et constant, digne de figurer entre les données essentielles du syndrome et, par conséquent, devant tout amaigrissement invincible et dont on ignore la cause, on doit penser à l'insuffisance surrénale. » (Maranon).

4° Chez des sujets de même condition, certains *troubles digestifs* comme l'*anorexie tenace*, le *hoquet*, les *crises lombo-abdominales aiguës* avec *vomissements*, sont aussi très importants à considérer.

5° Récemment, Hirtz [54] a insisté sur la signification de l'*aménorrhée* chez la femme lorsqu'elle coexiste avec d'autres symptômes que nous venons de passer en revue.

6° Enfin, l'existence chez un sujet suspect d'Addison d'une *tuberculeuse rénale*, ou génitale, ou péritonéale, ou osseuse, parle en faveur de ce diagnostic : car, s'il est exceptionnel que la lésion surrénale coïncide avec une tuberculose pulmonaire grave, la coexistence de cette lésion avec une autre tuberculose chirurgicale est par contre fréquente. Il en était ainsi du cas que nous avons rapporté plus haut.

Dans certaines maladies d'Addison à évolution lente, la radiographie lombaire révèle parfois des calcifications surrénales ou des ombres des contours surrénaux.

Cependant, dans les cas de maladies d'Addison commençantes ou frustes et en l'absence d'une mélanodermie pathognomonique, les données cliniques ne permettent généralement qu'un diagnostic de probabilité.

Pour préciser ce diagnostic, il faut faire un examen humoral.

B. — LES DONNÉES HUMORALES

Ces données sont formées :

— par l'étude directe de l'hydrémie et des électrolytes sanguins;

— par les « provocative-tests ».

I. — *Etude directe de l'hydrémie et des électrolytes sanguins (Etude statique).*

Nous avons vu qu'à la base du syndrome clinique de l'insuffisance surrénale il y a un syndrome humoral caractérisé par une déshydratation sanguine associée à une hyponatrémie et à une hyperkaliémie.

La recherche de ce déséquilibre peut-elle constituer un moyen de diagnostic ? Il ne semble pas.

a) Car, si le syndrome humoral est assez caractéristique à la période d'état de la maladie d'Addison, il est souvent *à peine ébauché* dans les formes frustes ou de début. Or, ce sont justement ces formes que nous avons intérêt à diagnostiquer.

b) D'autre part, c'est seulement le groupement des signes biologiques qui permet d'infirmer le diagnostic d'insuffisance surrénale; en effet, *chaque élément considéré isolément est sujet à erreur.*

1° La *déshydratation sanguine* se rencontre dans un grand nombre d'autres états pathologiques.

Par ailleurs, les méthodes dont nous disposons pour rechercher cette déshydratation (I.R., Hb, hématocrite, numération globulaire) peuvent elles-mêmes mener à des conclusions erronées :

— Pfiffner et Swingle [91] ont noté l'anémie parmi les manifestations de l'insuffisance surrénale, et cette anémie peut déprimer le chiffre des globules rouges et de l'hématocrite, de telle sorte qu'on trouve par exemple des valeurs normales coexistant avec une déshydratation sanguine considérable.

— De même, un addisonien peut, à la longue, devenir hypoprotéinémique, et, dans ces conditions, on peut avoir un *indice réfractométrique* normal ou même au-dessous de la normale, alors que l'hémoconcentration est importante.

2° En ce qui concerne les *perturbations électrolytiques :*

— Loeb [74] a insisté sur le fait que l'hyponatrémie n'est pas un signe pathognomonique de l'insuffisance surrénale, car la perte de base, comme l'hémoconcentration, prend une part caractéristique dans le tableau clinique d'un certain nombre de cas pathologiques signalés au début de ce travail.

— D'autre part, Winkler et Crankshow [151] ont noté des excrétions considérables de chlore associées à la chute du sodium et du chlore sanguins chez des sujets atteints de

tuberculose pulmonaire et d'affections diverses, sans changements structuraux du cortex surrénal. L'hypochloronatrémie peut même se rencontrer exceptionnellement chez le sujet sain.

— De nombreux auteurs ont reconnu que les valeurs des électrolytes plasmatiques ne peuvent servir de critère pour le diagnostic de la maladie d'Addison.

Le fait de trouver des valeurs élevées pour le potassium, et basses pour le sodium et le chlore, ne peut qu'orienter le diagnostic; mais l'absence de toutes ces modifications ne permet pas d'exclure l'existence d'une insuffisance surrénale.

Ainsi, l'*étude directe du déséquilibre hydrominéral ne donne pas toujours des renseignements suffisants :*

a) Le syndrome humoral n'est pas absolument spécifique de l'insuffisance surrénale.

b) D'un autre côté, les écarts pathologiques sont souvent minimes et difficiles à apprécier, mais le trouble biologique existant peut être extériorisé spécifiquement par l'emploi des « provocative-tests ».

II. — *« Provocative-tests » (Etude dynamique).*

Prenons un cas concret : un jeune homme brun et mince, âgé de 20 ans environ, entre à l'hôpital; il est « bronzé », car il a pris beaucoup de bains de soleil l'été dernier; cependant il a remarqué qu'il a bruni beaucoup plus que les années précédentes et que le hâle persiste anormalement longtemps. Depuis quelque temps il se sent extrêmement fatigué et asthénique; il n'a plus d'appétit; en même temps il a maigri rapidement et sans cause apparente. Son médecin ne constate aucune atteinte organique, mais il trouve une tension artérielle anormalement basse et envisage la possibilité d'une maladie d'Addison. A l'hôpital, on refait un examen clinique soigneux, on dose les électrolytes du sang, mais

aucune de ces données ne permet de poser un diagnostic certain. Comme les parents du jeune homme insistent pour être fixés sur la nature de l'affection, on décide de recourir au « provocative-test ».

Dès maintenant nous insistons sur un point : le « provocative-test » comporte un certain risque; par conséquent, il doit toujours être réalisé *dans une clinique* où on dispose des moyens nécessaires pour combattre une crise éventuelle déclenchée par l'épreuve. D'autre part, une fois le diagnostic de maladie d'Addison posé, l'hôpital donne toutes les facilités pour équilibrer le sujet au point de vue régime et thérapeutique saline.

Le principe des « provocative-tests » est simple : nous avons signalé au cours de notre exposé que l'addisonien réagit *spécifiquement*, soit à la privation de sel, soit à l'administration de doses élevées de potassium par des symptômes d'insuffisance accompagnés de troubles humoraux caractéristiques; de là deux tests :

1. Le *premier test, suggéré par Harrop,* est basé sur le régime sans sel, qui détermine chez l'addisonien une aggravation des manifestations cliniques avec une chute caractéristique de la natrémie;
2. Le *deuxième test, imaginé par Cutler*, repose sur la détermination de la concentration du chlore dans l'urine à la fin d'une période de cinquante-deux heures d'un régime riche en potassium et pauvre en sel.

1. Test de Harrop, ou épreuve de l'hyponatrémie provoquée.

Harrop et ses collaborateurs [39] ont donc préconisé la mise au régime déchloruré comme moyen de diagnostic.

Voici comment on procède en pratique : soit un sujet asthénique et pigmenté suspect d'Addison. On le soumet au régime sans sel pendant deux jours et, le matin du troisième jour, on dose le sodium du sang.

S'il s'agit d'une maladie d'Addison, il y a une chute du sodium plasmatique en même temps qu'apparaissent des symptômes d'insuffisance : faiblesse profonde, prostration, nausées et vomissements, associés habituellement à une baisse de la tension artérielle.

Il est évident que la durée du régime sans sel peut être prolongée quatre, cinq, six jours, et même plus, dans le but d'accentuer le déséquilibre d'une déficience corticale possible.

Ce test est très sensible.

Toutefois il devra être utilisé avec une *extrême prudence :* Harrop a déjà insisté sur les dangers d'insuffisance surrénale aiguë que fait courir la privation de sel. Les accidents apparaissent plus ou moins tôt et quelquefois brusquement avec production d'un véritable état de shock.

A. Lilienfeld [66] cite un cas de mort subite consécutive à cette épreuve.

Pour parer à tout accident éventuel, il est bon d'avoir sous la main de l'extrait cortical actif et du sérum salé hypertonique pour injection intraveineuse.

Cependant, Stahl et Kuhlmann [111] ont montré qu'*il suffit d'avoir constaté, après un temps minimum de régime déchloruré, une tendance à la chute du sodium pour avoir une preuve suffisamment caractéristique*, et alors non dangereuse. La chute du sodium chez un sujet normal ou non-addisonien est, en effet, tout à fait insignifiante. Le test est absolument spécifique, et, dans le cas d'épreuve négative, on peut exclure l'insuffisance surrénale.

Le tableau V, extrait d'un travail de Stahl et Kuhlmann, donne une idée de la différence de réaction entre l'addisonien et le sujet exempt d'Addison.

Nous avons signalé ailleurs les modifications apportées à cette épreuve par la Mayo Clinic en vue de contrôler l'ingestion de potassium. Wilder et Kendall [147] ont montré l'in-

térêt qu'il y avait de *régler la teneur en potassium du régime sans sel* utilisé dans cette épreuve, puisque ses résultats peuvent varier dans une certaine mesure selon que le sujet ingère peu ou beaucoup de potassium.

TABLEAU V

Effet du régime sans sel sur le taux du sodium sanguin
(D'après Stahl et Kullmann).

	Na avant le régime sans sel (g. p. 1000)	Durée du régime sans sel	Na après le régime sans sel (g. p. 1000)
I. — *Maladie d'Addison :*			
Cas 1	3,19	7 jours	2,91
Cas 2	3,16	3 jours	2,85
Cas 3	3,05	1 jour	2,94
Cas 4	3,01	2 jours	2,82
Cas 5	2,91	1 jour 1/2	2,71
II. — *Affectations diverses et cas suspects*			
Cas 1	3,26	5 jours	3,19
Cas 2	3,22	5 jours	3,16
Cas 3	3,16	7 jours	3,12
Cas 4	3,08	5 jours	3,05
Cas 5	2,92	4 jours	2,89

Voici les modifications introduites par les auteurs : le sujet suspect d'Addison est soumis au régime déchloruré pendant six jours; les trois premiers jours, on lui donne un régime contenant 4 g. de potassium et on y ajoute du citrate de potassium de façon à amener l'ingestion de potassium à 6 g. par jour; les trois jours suivants, la quantité totale de potassium ingéré est portée à 9 g.

Cependant, si le *test de Harrop modifié* est plus sûr que le test original, il a l'inconvénient de provoquer beaucoup plus facilement une crise aiguë d'insuffisance surrénale : aussi ne semble-t-il point à conseiller.

2. Test de Cutler, ou épreuve de l'hyperchlorurie provoquée.

Wilder, Kendall [146] et d'autres ont montré que l'administration de potassium provoque chez les addisoniens une excrétion de sodium et de chlore et précipite la crise.

Cutler, Power et Wilder [20] ont déduit de ces observations que le dosage du sodium et du chlore urinaire sous certaines conditions standard d'administration du potassium devait donner sur le fonctionnement de la cortico-surrénale des renseignements au moins aussi intéressants que l'examen du sang.

Des expériences ultérieures démontrèrent l'exactitude de cette supposition : en effet, au cours de l'épreuve imaginée par les auteurs, l'excrétion du sodium et du chlore est beaucoup plus grande chez les addisoniens que chez d'autres sujets.

Voilà en quoi consiste cette épreuve :

La veille, on arrête l'administration de sels de sodium et de cortine; et, pendant toute la durée de l'examen, on donne un *régime standard* pauvre en sel renfermant 0,95 g. de chlore, 0,59 g. de sodium et 4,1 g. de potassium (Voir tableau VI).

TABLEAU VI

Régime utilisé dans le test de Cutler et renfermant : 4,1 g. de potassium, 0,59 g. de sodium, 0,95 g. de chlore.

	Grammes		
	Petit déjeuner	Déjeuner	Dîner
	—	—	—
Végétaux :			
Tomates cuites	»	90	»
Laitue	»	10	10
Fruits :			
Pêches	»	100	»
Oranges	100	»	»
Pamplemousses	»	»	100
Bananes	»	»	100
Végétaux :			
Pois cuits	»	»	100
Pommes frites	»	100	100
Pain sans sel	30	30	30
Gélat	»	150	»
Beurre sans sel	10	10	10
Crème à 20 p. 100	25	25	75
Lait	»	»	200
Café	300	200	»
Œufs	1	»	»
Filet de bœuf (pesé avant la cuisson)	»	75	50
Gelée	20	20	20

— Le premier jour, la quantité de liquide ingéré n'est pas mesurée et le sujet peut boire de l'eau à volonté.

L'après-midi, on donne une dose de 33 mg. de potassium par kilogramme de poids.

— Le matin du deuxième jour, le patient absorbera la même dose de potassium, et, au courant de la journée, il boira 40 cm^3 de liquide par kilogramme de poids.

— Enfin, le troisième jour et jusqu'à 11 heures, on lui donne 20 cm^3 de liquide par kilogramme de poids.

A midi, l'épreuve est terminée.

A la fin de l'épreuve et dans chaque cas où l'on suspectait une insuffisance surrénale, on fait une injection intraveineuse de 1.000 cm^3 d'une solution stérile renfermant :

50 g. de glucose;
10 g. de chlorure de sodium;
5 g. de citrate de soude;
20 cm^3 d'extrait cortico-surrénal actif.

Comme les dosages portent essentiellement sur les urines, on recueille celles-ci en trois périodes :

— de 8 heures du matin à 8 heures du soir du deuxième jour;
— de 8 heures du soir à 8 heures du matin du troisième jour;
— et, le 3e jour, de 8 heures du matin à 12 heures.

L'urine de cette période de quatre heures fournit les résultats les plus intéressants.

A titre de renseignement complémentaire, mais cela n'est pas indispensable, on pourra réaliser l'analyse des éléments sanguins. Pour cela on effectue deux prises de sang sous huile :

— l'une, à 8 heures du matin du deuxième jour;
— l'autre, à 10 heures du matin du troisième jour.

TABLEAU VII

Concentration du *sodium*, du *chlore* et du *potassium* dans le sang et *dans l'urine* au cours de l'épreuve de Cutler : observation de 35 sujets, dont 7 avec insuffisance surrénale.

(D'après CUTLER et WILDER.)

	SODIUM		CHLORE		POTASSIUM		VOLUME URINAIRE ((Cm³ par min.)	HÉMATO-CRITE	URÉE SANGUINE (Mg. pour 100 cm³)
	Plasma sanguin (Mg. pour 100 cm³)	Urine (Mg. pour 100 cm³)	Plasma sanguin (Mg. pour 100 cm³)	Urine (Mg. pour 100 cm³)	Plasma sanguin (Mg. pour 100 cm³)	Urine (Mg. pour 100 cm³)			
I. — *Addisoniens* (7 cas):									
1° Période de 24 h., 2e jour du régime sans sel	299,0	198,0	336,0	229,0	20,0	2,3	1,37	44,1	45,6
2° Période de 4 h., matin du 3e jour du régime sans sel.	279,6	206,6	313,6	293,4	21,5	2,72	1,13	46,2	
II. — *Sujets sans insuffisance surrénale* (28 cas) :									
1° Période de 24 h., 2e jour du régime sans sel	311,6	57,0	349,0	90,0	17,7	2,98	1,87	46,6	
2° Période de 4 h., matin du 3e jour du régime sans sel.	307,6	22,4	342,0	54,2	18,4	3,51	3,10	47,4	

(Les chiffres correspondent à des valeurs *moyennes*.)

Nous n'insistons pas sur les méthodes de dosage à employer. L'épreuve dure donc, en principe, cinquante-deux heures. Cependant, quand on suspecte une légère atteinte surrénale chez un sujet souffrant d'une asthénie inexpliquée ou chez un malade tuberculeux, on prolonge le régime sans sel jusqu'à six jours, et, dans les trois derniers jours, on donne un supplément de citrate de potassium de façon à arriver à un dose totale de 9 mg. de potassium. Si, dans ces conditions, l'épreuve reste encore négative, on peut exclure avec certitude l'existence d'une maladie d'Addison.

Nous donnons dans le tableau VII les résultats obtenus à l'aide de ce « Provocative-test » chez 35 sujets étudiés par Cutler, Wilder et Power; parmi ces sujets, 7 étaient des addisoniens typiques; les 28 autres, qu'on avait pris comme sujets de contrôle, n'avaient pas d'insuffisance rénale : 10 étaient des individus sains, et 18, enfin, étaient atteints d'affections diverses (asthénie, tuberculose franche pulmonaire ou urogénitale, etc.).

a) Examinons d'abord les *résultats de l'analyse du sang :*

1° Les valeurs de l'hématocrite nous indiquent que l'*hémoconcentration* qui se fait entre la première et la deuxième prise de sang est bien plus accentuée chez les addisoniens que chez les sujets de contrôle. De plus, chez les addisoniens, le chiffre moyen de l'*azotémie* est franchement au-dessus de la normale.

2° D'autre part, leur *sodium* et leur chlore plasmatiques au deuxième et au troisième jour sont nettement abaissés par comparaison avec les témoins.

3° Enfin, le *taux du potassium est légèrement plus élevé* par diminution de son excrétion; et ceci souligne encore le fait que, chez l'addisonien, le rein retient le potassium même s'il excrète le sodium en quantité exagérée, comme dans les conditions présentes.

Mais cette analyse du sang n'a en somme qu'un intérêt théorique.

b) Ce qui, au point de vue du diagnostic, importe avant tout, ce sont les *examens portant sur les urines.*

1° Nous remarquons d'abord que le *volume urinaire* dans le groupe des addisoniens est notablement inférieur à celui du groupe de contrôle, et cette différence est particulièrement marquée dans la période de quatre heures du troisième jour.

2° Mais ce qui, dans le test de Cutler, est d'un intérêt capital, ce sont les résultats fournis par le *dosage du sodium et du chlore urinaires.*

— Or, nous voyons que les valeurs moyennes de l'excrétion du *sodium dans* l'urine de vingt-quatre heures du deuxième jour sont trois fois plus grandes chez les addisoniens que chez les autres malades; et, dans l'urine de quatre heures du troisième jour, elles sont même 9 fois plus élevées.

— On peut faire des constatations identiques pour le *chlore*, dont la concentration dans l'urine de vingt-quatre heures du deuxième jour est, chez les addisoniens, 2 fois, et, dans l'urine de quatre heures du troisième jour, 5 fois plus élevée que chez les autres sujets.

Deux faits sont à retenir :

1° Les changements de concentration urinaire du chlore sont parallèles à ceux du sodium;

2° Ces changements de concentration sont particulièrement prononcés et caractéristiques à la *période de quatre heures du troisième jour.*

Dans le test de Cutler, la concentration du sodium et du chlore dans l'urine de quatre heures du troisième jour possèdent, au point de vue du diagnostic de la maladie d'Addison, une valeur beaucoup plus grande que n'importe quel autre facteur examiné, qu'il s'agisse maintenant du volume urinaire ou de la concentration du potassium dans l'urine, ou des modifications portant sur les électrolytes plasmatiques.

Comme la concentration du chlore dans les urines donne des renseignements au moins aussi importants que celle du sodium, l'*épreuve peut se limiter au dosage du chlore dans l'urine de quatre heures du troisième jour.*

On peut admettre avec Cutler qu'une concentration urinaire de chlore dépassant 225 mg. pour 100 cm^3 indique une altération des fonctions de la cortico-surrénale; alors qu'une concentration de moins de 125 mg. pour 100 cm^3 est un signe de fonctionnement normal.

Des valeurs comprises entre ces deux chiffres ne permettent pas de conclure, et, dans ces cas, pour préciser le diagnostic, il est nécessaire de prolonger la durée du régime sans sel. Cependant, en pratique, de tels chiffres ne se rencontrent pas fréquemment.

Le test de Cutler est donc un test à la fois sûr et très simple.

Mais, comme le test de Harrop, il a un *inconvénient :* n'oublions pas que, si le régime déchloruré et l'administration de potassium ne présentent aucun risque lorsqu'il n'y a pas d'altération du cortex surrénal, ils constituent un procédé dangereux dans le cas d'insuffisance surrénale grave.

Il est vrai que cette épreuve prévoit des doses relativement réduites de potassium et un régime sans sel qui ne dure que cinquante-deux heures.

Néanmoins, pour parer à tout accident éventuel, il est indispensable de prendre une *série de précautions :*

1° Tout d'abord, l'épreuve ne doit être réalisée que dans un hôpital;

2° Ensuite, il faut que le sujet soit au repos au lit;

3° Enfin, il faut une surveillance constante et tout doit être préparé pour réaliser, si nécessaire, une injection intraveineuse immédiate d'une solution renfermant du chlorure de sodium, du citrate de soude et de l'extrait cortical.

*
* *

Etant donné que, dans les conditions standard d'un régime riche en potassium et pauvre en sodium et en chlore tel qu'il a été imaginé par Cutler, une concentration anormalement élevée du chlore et du sodium dans l'urine signe un état d'hypofonctionnement cortico-surrénal, on devrait — théoriquement — observer des modifications inverses dans les états d'hyperfonctionnement cortico-surrénal après administration de doses élevées de sodium et de chlore.

Partant de ce principe, A. Cantarow [15] a préconisé tout récemment un nouveau test, qui est le pendant du test de Cutler, et qui pourrait présenter une certaine utilité dans le *diagnostic de l'hypercortico-surrénalisme.*

1° Le régime de base est le même que celui du test de Cutler, c'est-à-dire qu'il renferme 0,95 g. de chlore, 0,59 g. de sodium et 4,1 g. de potassium par jour.

a) Le premier jour de l'épreuve, on donne au sujet 20 cm³ de liquide par kilogramme de poids et 10 g. de chlorure de sodium en capsules au repas du matin et au repas du soir.

b) Régime identique le deuxième jour.

c) Le troisième jour, le sujet vide sa vessie à 8 heures du matin et on collecte l'urine des quatre heures suivantes. On donne 5 cm³ de liquide par kilogramme avant 11 heures du matin.

On détermine la concentration du chlore dans l'urine de quatre heures du matin du troisième jour.

2° Cantarow a réalisé l'épreuve sur 16 sujets, dont 3 présentaient le tableau classique du syndrome de Cushing (leur fonction rénale était intacte); un des patients était atteint d'hirsutisme excessif suspect d'hypercortico-surrénalisme, et les 12 autres présentaient des maladies diverses ne paraissant pas en rapport avec un dysfonctionnement endocrinien.

Nous avons condensé les résultats sous la forme d'un

tableau (VIII); on peut se rendre compte que, dans les conditions de l'épreuve, *les sujets avec syndrome de Cushing et avec hirsutisme* (suspect d'hypercortico-surrénalisme) *sont incapables d'éliminer le chlore avec une concentration urinaire aussi élevée que les sujets témoins.*

TABLEAU VIII

Concentration du *chlore urinaire* et volume urinaire dans le *test de Cantarow :* observations de 16 sujets, dont 4 avec des symptômes d'hypercortico-surrénalisme.

	CHLORE URINAIRE	VOLUME URINAIRE
	Mg. p. 100 cm³	en cm³
I. — *a*) 3 sujets présentant le tableau chimique caractéristique du *syndrome de Cushing :*		
1er cas	193	475
2e cas	243	450
3e cas	357	500
b) 1 sujet avec *hirsutisme excessif* (suspect d'hypercortico-surrénalisme)	179	535
II. — 12 sujets avec *maladies diverses*, sans rapport évident avec un dysfonctionnement endocrinien	462-1265 (moyenne : 642)	680-1120

Le test de Cantarow semble donc être spécifique et peut servir dans le dépistage des états d'hyperfonctionnement du cortex surrénal.

Il nous a semblé intéressant de signaler ces acquisitions récentes, car elles soulignent une fois de plus le rôle du cortex surrénal dans le métabolisme hydrique et ionique; par ailleurs, elles laissent entrevoir l'existence d'un syndrome humoral formant le substratum de l'hypercortico-surrénalisme et dont les éléments sont opposés, dans une certaine mesure, à ceux que nous rencontrons dans l'insuffisance corticale.

*
* *

Pour en revenir au diagnostic de la maladie d'Addison, nous ne citerons que pour mémoire le *test de la tolérance au potassium* proposé par Zwemer et Truszkowski [133] : il consiste à donner au sujet suspect de maladie d'Addison 20 à 30 mg. de potassium par kilogramme de poids corporel et à examiner à de courts intervalles de temps les effets de cette administration sur le taux du potassium plasmatique. Cependant, Gordon, Sewringhaus et Stark [30], qui ont appliqué ce procédé chez des asthéniques, chez des addisoniens et chez des sujets sains, ont constaté qu'il ne donne pas de base solide pour distinguer entre ces trois sortes de sujets; d'ailleurs, ce test ne peut servir dans la pratique courante pour le simple fait qu'il nécessite un dosage extrêmement précis du potassium plasmatique, et peu de laboratoires et de cliniques possèdent le matériel pour effectuer ces dosages.

Enfin, certains auteurs ont préconisé comme moyen de diagnostic le *traitement d'épreuve*, ou *test thérapeutique*, basé sur la réaction du sujet au traitement par le sel commun et l'extrait cortical; en réalité, ce procédé n'a aucune valeur; comme l'a fait remarquer Kline [62], les malades asthéniques ou qui sont affaiblis pour une cause quelconque et chez lesquels il n'y a aucun soupçon d'insuffisance surrénale bénéficient de ce traitement tout autant que les addisoniens.

C. — CONCLUSIONS

Si on veut escompter un succès thérapeutique :

a) « On doit essayer de diagnostiquer l'insuffisance surrénale pendant la *phase pré-addisonienne*, c'est-à-dire avant que ne se présente le cadre complet de la maladie d'Addison. » (Maranon.)

b) On doit également essayer de diagnostiquer les *maladies d'Addison frustes*, qui sont fréquentes.

1. Au point de vue clinique, les signes essentiels qui orienteront notre diagnostic sont les suivants :

1° asthénie, signe capital de l'insuffisance surrénale;

2° pigmentations initiales;

3° parmi les autres symptômes : l'amaigrissement considérable et inexpliqué, certains troubles digestifs (inappétence tenace, hoquet, « crises gastriques addisoniennes »), l'hypothermie, l'aménorrhée chez la jeune fille et la femme, la coexistence d'une tuberculose chirurgicale (uro-génitale, osseuse, péritonéale).

Mais généralement, dans ces conditions, le diagnostic clinique ne sera qu'un *diagnostic de probabilité.*

2. Nous devons l'étayer par **les données de l'examen humoral :**

1° *Etude directe des électrolytes sanguins ?*

a) Mais souvent, dans les cas considérés, les écarts sont minimes et peu apparents;

b) D'un autre côté, les caractères du syndrome humoral ne sont pas absolument spécifiques de la maladie d'Addison.

2° En réalité, le diagnostic de certitude est donné par les *épreuves-tests :*

a) Epreuve de l'hyponatrémie provoquée ou test de Harrop; ce test a été modifié par la Mayo Clinic, qui a réglé la teneur en potassium du régime sans sel.

b) Epreuve de l'hyperchlorurie provoquée ou test de Cutler.

I. — Ces tests sont spécifiques, c'est-à-dire qu'ils déterminent chez l'addisonien un changement positif dans le sang ou dans les urines, alors que, chez les sujets de contrôle, cette modification est insignifiante.

II. — Ils ne doivent jamais être réalisés en dehors de l'hôpital, car ils comportent un certain risque.

III. — Pour la même raison, il ne faut les utiliser qu'à bon escient, c'est-à-dire dans les cas où le diagnostic de maladie d'Addison n'est pas évident.

IV. — Nous pensons qu'il faut donner la préférence au test de Cutler : c'est le plus simple et le plus sûr en des mains expérimentées. En effet :

a) il est plus précis que le test de Harrop original;

b) la durée de l'épreuve est moins longue, et, par conséquent, les risques de collapsus sont moindres que dans le test de Harrop modifié, où le régime sans sel dure six jours;

c) le seul dosage à effectuer est celui du chlore urinaire : gros avantage sur l'épreuve de Harrop, car peu de cliniques sont équipées pour le dosage du sodium, alors que le dosage du chlore est de pratique courante et ne demande qu'un minimum d'expérience et de matériel.

CHAPITRE III

LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ADDISON

« The role of salt appears to be of considerable importance in the treatment of Addison's disease as it is in the adrenalectomized animal. »

(Robert Loeb.)

Dans les pages précédentes, nous avons montré que la maladie d'Addison est due à une déficience d'hormone cortico-surrénale, et que cette déficience engendre un syndrome hémochimique caractérisé par trois éléments principaux :

— déshydratation sanguine;
— déperdition de sodium (et de chlore);
— rétention de potassium.

La thérapeutique de la maladie d'Addison est essentiellement basée sur la *correction de ce déséquilibre hydrominéral*. D'où trois types de traitement :

— Logiquement, le premier type de traitement doit consister dans le *remplacement spécifique de l'hormone cortico-surrénale*, dont la carence est à l'origine du syndrome humoral.
— Le deuxième type de traitement consiste à administrer des *sels de sodium* (pour en compenser l'élimination urinaire excessive) et à *réhydrater* l'organisme.
— Le troisième type de traitement consiste à instituer un *régime restrictif en potassium* (pour en éviter la rétention).

Nous allons d'abord envisager séparément chacun de ces trois types de traitement; ensuite nous montrerons leurs

applications pratiques respectives; nous traiterons aussi des facteurs susceptibles d'intensifier le syndrome humoral et d'aggraver la maladie et des mesures prophylactiques qu'il convient de prendre.

Au cours de cette étude nous verrons que les principes du traitement de la maladie d'Addison ont beaucoup d'analogie avec ceux du diabète.

A. — LES TROIS TYPES DE TRAITEMENT

I. — *Le traitement hormonal.*

1. Cortine.

En principe, l'injection d'une dose suffisante d'extrait cortico-surrénal ou cortine corrige le déséquilibre hydro-minéral en amendant l'anhydrémie et en provoquant la rétention du sodium et la diurèse potassique.

a) Cependant, si ces extraits actifs donnent de bons résultats chez l'animal, *leur emploi continu chez l'addisonien est difficile et discutable :*

1° Nous savons qu'il faut injecter *des doses considérables* pour obtenir vraimnt un résultat, et un traitement prolongé serait d'un *coût prohibitif.*

2° Ensuite, les résultats enthousiastes obtenus au début par cette thérapeutique n'ont pas été confirmés par la suite. Déjà en 1932, Maranon a insisté sur le fait que si, expérimentalement, la cortine permet d'obtenir la survie presque indéfinie des animaux surrénalectomisés, chez l'addisonien elle donne *seulement des améliorations passagères*, et ceci est d'autant plus surprenant que la destruction du tissu cortical n'est presque jamais aussi complète chez ce dernier que chez l'animal décapsulé.

3° Dans certains cas, la répétition des injections peut développer chez l'addisonien, comme chez l'animal, un état de *cortico-résistance* progressif. F.-A. Hartman et ses colla-

borateurs [48, 49], ont montré que l'injection du sérum d'un animal devenu cortico-résistant à un autre animal neuf détermine chez ce dernier une cortico-résistance immédiate mais passagère; ceci démontre que des anticorps sont ici en cause. On admet actuellement que l'apparition de ces anticorps est liée, non pas, comme le croyait Collip, à l'action antigénique des hormones elles-mêmes (« anti-hormones »), mais à une impureté contenue dans les extraits. Il est probable que la cortico-résistance, qui est la conséquence de la purification insuffisante des extraits, ne s'observera pas avec l'hormone synthétique.

4° Enfin, un traitement prolongé par la cortine peut être *dangereux;* Ingle et Kendall [57] ont signalé que l'administration de cortine à des rats provoque une régression du poids et une atrophie des surrénales.

b) Toutes ces raisons font qu'actuellement l'extrait cortical actif ne trouve que *deux indications :*

1° Traitement des *formes très sévères* et surtout traitement de la *crise*, dans laquelle la sécrétion corticale est réduite momentanément à presque rien par suite d'infection, par exemple.

2° Une autre indication formelle, c'est, comme l'insuline chez les diabétiques, le *traitement prophylactique* en cas d'*infection* ou d'*intoxication* intercurrente ou lorsqu'on est contraint de pratiquer une *intervention chirurgicale;* car l'addisonien, encore plus que le diabétique, est en équilibre instable, et une infection légère ou une intervention bénigne sont susceptibles de déclencher chez lui une crise d'insuffisance surrénale aiguë.

c) Dans ces cas, on ne doit jamais employer la cortine seule : *il faut toujours l'associer à la thérapeutique saline* pour rendre à l'organisme son capital hydrique et électrolytique.

D'autre part, le *mode d'administration* sera toujours *parentéral :* intraveineux ou intramusculaire suivant l'urgence.

Enfin, il faut recourir à *de larges doses*, sinon il n'y a rien de significatif.

Pour donner une idée, dans une crise on administre, par exemple dans les vingt-quatre heures, 4.000 cm^3 de solution saline par voie veineuse, avec 5 p. 100 de glucose et 40 à 50 cm^3 d'extrait cortical. S'il n'y a pas d'amélioration, on donne en plus 15 à 20 cm^3 de cortine en injection intraveineuse ou intramusculaire à des intervalles de six heures (Loeb).

d) Un dernier problème est le *choix* d'un extrait cortico-surrénal actif, car beaucoup d'extraits commerciaux ont un effet incertain. Parmi les meilleures préparations actuelles nous citerons les marques Upjohn, Wilson, Organon, Parke, Davis.

2. Hormone synthétique : acétate de désoxycorticostérone.

Nous avons mentionné ailleurs que Reichstein a non seulement réussi à isoler du cortex surrénal la désoxycorticostérone, mais qu'il en a réalisé la synthèse à partir du cholestérol.

Ce produit, encore à l'étude, a des effets comparables à ceux de la cortine, mais il faut des doses beaucoup plus fortes.

a) Il y a quelques mois, *Loeb* a rapporté l'observation d'un addisonien traité pendant six jours par des doses respectives de 50, 50, 25, 25, 25 et 25 mg. par jour. Ce traitement amena :

— une réhydratation normale et une augmentation de poids;

— une rétention marquée de sodium et de chlore et une excrétion doublée de l'ion potassium, de sorte que bientôt les électrolytes étaient de nouveau à un taux normal.

Le malade se sentait beaucoup mieux subjectivement à la fin de ces six jours.

En arrêtant les injections de désoxycorticostérone, Loeb a observé des phénomènes inverses : chute de poids et déperdition de sodium et de chlore.

La réadministration d'une dose de 25 mg. par jour inversa le processus.

Nous savons donc qu'une telle dose a un effet net chez l'homme atteint d'insuffisance surrénale.

Levy-Simpson a également rapporté deux cas de maladie d'Addison traités avec succès par l'hormone synthétique. Cet auteur faisait les injections dans le muscle, ce qui déterminait de fortes réactions locales. Loeb a montré que l'*injection sous-cutanée* de l'acétate de désoxycorticostérone est absolument indolore.

Avant ces observations des auteurs américains, des auteurs français : de Gennes, Mahoudeau, Tavernier et Vila avaient déjà fait des essais avec une cortine de synthèse préparée à partir du cholestérol suivant la formule de Reichstein. Ils avaient dans leur service une addisonienne qui faisait des poussées évolutives subintrantes, parfois d'allure redoutable, à la suite d'anginès répétées. Au début, ils essaient de juguler l'infection par l'extrait cortical, mais il fallait des doses énormes, et l'effet n'était que transitoire. Par contre, l'hormone de synthèse amena un arrêt des poussées évolutives et une amélioration clinique rapide avec disparition de l'asthénie, des troubles digestifs et de l'hypotension; diminution de la mélanodermie; retour des règles; reprise de poids et de l'appétit. Malheureusement, les auteurs n'ont pas étudié les effets de cette thérapeutique sur le chimisme humoral.

Nous voulons encore attirer l'attention sur un point : la désoxycorticostérone est très difficilement soluble et n'existe qu'en solution huileuse : ceci est un très grand inconvénient,

car elle n'est pas utilisable en injection intraveineuse, mais seulement en injection sous-cutanée ou intramusculaire, ce qui conditionne une résorption relativement lente; aussi son *emploi est illusoire dans la crise d'insuffisance surrénale aiguë*, où son action ne se manifesterait pas assez rapidement.

En somme, sa principale indication paraît être les *formes graves à poussées évolutives successives.*

b) Récemment, Thorn, Howard, Emerson et Firor ont traité 6 addisoniens par des *boulettes d'acétate de désoxycorticostérone synthétique implantées sous la peau* dans la région sous-scapulaire. Ils ont noté une amélioration frappante et continue. Les modifications apportées par ce traitement sont analogues à celles obtenues par les injections huileuses d'hormone, c'est-à-dire :

— une augmentation de volume du plasma;
— une balance positive du sodium et des chlorures avec une augmentation des ions Na et Cl dans le plasma sanguin;
— une augmentation de l'excrétion rénale du potassium.

En même temps, il y a une reprise de poids, un relèvement de la tension artérielle et un retour à l'activité normale.

L'effet se prolonge plusieurs mois.

Ce procédé a plusieurs avantages :

1° il évite les injections quotidiennes d'hormone;
2° il réalise une absorption plus régulière et plus continue;
3° il permet d'économiser une quantité notable d'hormone par rapport aux injections.

Cette méthode par implantation sous-cutanée de boulettes d'hormone corticale cristallisée semble particulièrement intéressante pour le traitement des formes sévères qui néces-

sitent le facteur hormonal. Mais ses résultats sont encore trop récents pour permettre de conclure.

Comme on peut s'en rendre compte, le traitement hormonal a, en pratique, un domaine relativement restreint, puisqu'il ne s'applique qu'aux formes sévères, aux crises d'insuffisance aiguë et, à titre prophylactique, en cas d'infection ou d'intoxication intercurrente ou lorsqu'on est contraint de pratiquer une intervention chirurgicale.

Pendant la phase chronique de la maladie d'Addison, qui, somme toute, constitue l'élément le plus important au point de vue thérapeutique, le déséquilibre hydrominéral et, partant, le syndrome clinique sont influencés en des sens réciproquement inverses par les apports de sodium d'une part, de potassium de l'autre. Cet équilibre tend à être rétabli par une ingestion accrue de sodium et par une ingestion réduite de potassium.

La thérapeutique saline est la plus importante.

Cependant, si elle ne suffit pas, il faudra recourir au régime pauvre en potassium.

De cette façon, on arrive à corriger les troubles électrolytiques et à faire disparaître l'acidose, l'anhydrémie et l'azotémie. En même temps, les phénomènes cliniques s'amendent.

Nous allons maintenant envisager séparément ces deux méthodes, qui constituent la base du traitement actuel de la maladie d'Addison.

II. — *La thérapeutique saline.*

La thérapeutique saline (nous entendons sous ces termes à la fois l'administration de sels de sodium et la réhydratation éventuelle) a été introduite par Loeb, et, actuellement, elle est appliquée aux addisoniens du monde entier.

a) *elle joue le rôle capital* dans le traitement de fond et dans le traitement des crises de la maladie d'Addison;

b) elle est simple et à la portée de toutes les bourses;
c) elle a permis d'économiser considérablement l'emploi de l'hormone corticale.

Cependant, pour que le sel agisse, *un reliquat de cortex est indispensable* (Loeb [74]).

Lorsque la sécrétion corticale est abolie :

— soit définitivement par destruction complète du cortex surrénal, ce qui est rare;
— soit passagèrement chez l'addisonien en état de crise très grave par suite d'une infection intercurrente, par exemple,

il est indispensable d'associer le traitement hormonal à la thérapeutique saline.

Les cas les plus favorables pour la thérapeutique saline sont les maladies d'Addison par atrophie, où l'élément infectieux est insignifiant.

1° *A la phase chronique*, la façon la plus simple d'administrer le sodium aux addisoniens est la *voie buccale*.

Il n'y a pas de dose fixe. Loeb donne en moyenne 10 à 20 g. de sel par jour en plus du régime salé normal.

Wilder, Kendall et Allers ont montré qu'il y a avantage d'adjoindre au chlorure de sodium du bicarbonate de soude ou, mieux peut-être, du *citrate de soude* pour lutter contre l'acidose, qui est fréquente chez les addisoniens. Ce procédé rend aussi plus tolérable le traitement salin.

On donne, par exemple, 10 g. de chlorure de sodium et 5 g. de citrate de soude par jour sous forme de tablettes de 1 g., que le sujet met dans sa poche et prend à certaines heures, ou sous forme de capsules, de cachets de 1 g., que le malade avale avec du lait. Dans l'emploi des tablettes, il faut être prudent : si le traitement ne donne pas de résultat, dit Rynearson, passer les selles par une passoire, et vous trouverez les tablettes inchangées.

On peut aussi mélanger le sel aux aliments.

Certains sujets boivent volontiers de grandes quantités de

solution saline. Rynearson [106] conseille son « Addison's elixir » pour 1 litre d'eau :

10 g. de chlorure de sodium;
5 g. de citrate de soude,

et on ajoute de l'extrait de fruit pour modifier le goût; ceci est servi glacé. Le malade boira, par exemple, 1 litre par jour.

Dans certaines formes sévères, l'ingestion de sels de sodium n'est pas suffisante; il faut alors recourir à l'injection intraveineuse de sérum salé.

En cas d'infection ou d'intoxication intercurrente, ou si l'on est obligé de pratiquer une *intervention chirurgicale*, on doit aussi intensifier la thérapeutique saline et lui combiner, si nécessaire, l'administration de cortine.

2° *Enfin, au moment des crises d'insuffisance surrénale aiguë* où la déshydratation est intense, il faut non seulement rechlorurer, mais encore donner *de grandes quantités de liquide* pour lutter contre l'état de shock. On utilise des solutions salines de 1, 5, 10 p. 100, administrées par voie veineuse; on peut aussi, dans certains cas, recourir à la voie sous-cutanée ou rectale.

En pratique, on commence par une injection intraveineuse de 20 à 50 cm³ de sérum hypertonique à 10 p. 100, puis on administre du sérum salé à 7 p. 100 ou à 1 p. 100, auquel on ajoute de l'extrait cortical et du glucose, surtout si la glycémie est basse.

Le traitement salin est, en général, très bien toléré.

1° Certains malades absorbent difficilement le sel et présentent des troubles gastriques accompagnés de vomissements, et cela malgré l'administration simultanée de citrate ou de bicarbonate de soude; dans ces cas, il faut recourir passagèrement aux injections salines.

2° Parfois, chez des sujets hypoprotéinémiques, une thérapeutique saline intense détermine l'apparition d'*œdèmes*. Mais cela n'a aucune gravité.

3°. La seule contre-indication à cette thérapeutique, c'est la présence d'une *insuffisance rénale* surajoutée, éventualité rare dans la maladie d'Addison. Nous rappelons que l'azotémie que l'on observe si souvent au cours de cette affection est en rapport avec une altération fonctionnelle du rein et régresse spontanément sous l'effet de la thérapeutique saline.

III. — *Le régime pauvre en potassium.*

Au cours de cette étude, nous avons vu que le potassium est retenu dans l'insuffisance surrénale.

Nous avons vu, d'autre part, que la contenance en potassium du régime des addisoniens exerce une grande influence sur le développement des signes morbides :

a) Wilder et Kendall [146] ont montré qu'un apport de potassium ne dépassant pas 4 g. par jour, quantité sensiblement égale à celle contenue dans un régime normal, est susceptible d'entraîner l'excrétion de sodium et de chlore avec aggravation des symptômes de la maladie sans qu'il soit possible d'y remédier par un apport même élevé de chlorure de sodium et de citrate de soude.

b) Par contre, si l'absorption de potassium est restreinte aux environs de 1,6 g. par jour, les besoins de sel sont diminués et il est possible de maintenir des maladies d'Addison sévères avec des doses plus réduites de sels de sodium et sans injection d'extrait cortical.

La Mayo Clinic a mis au point un régime pauvre en potassium, qui est basé sur ces considérations.

Un tel régime demande à être établi avec beaucoup plus de soin que celui d'un diabétique, car l'addisonien a généralement un appétit fortement diminué, une anorexie tenace parfois, et s'il doit être soumis à un régime durant plusieurs années, il faut que les aliments qu'on lui présente soient suffisamment variés et qu'ils aient conservé leur goût et leur saveur.

a) Or, l'établissement d'un plan de régime convenable a présenté des difficultés énormes, car, s'il y a un ion qu'on trouve beaucoup dans les aliments, c'est l'ion potassium. On a d'abord fait des analyses chimiques considérables pour déterminer la teneur en potassium de toute une série d'aliments frais et conservés. La question se compliquait du fait que la contenance en potassium des différents végétaux varie d'une région à l'autre; de même la viande d'un animal donné est plus riche en potassium que la viande d'un autre.

b) Un deuxième problème encore plus difficile était de trouver une méthode simple de préparation et de cuisson permettant *de réduire la teneur en potassium des aliments* dont certains, comme la viande et les pommes de terre, renferment des quantités considérables.

Sœur Mary Victor, de la Mayo Clinic, a indiqué différentes méthodes permettant de réduire la contenance en potassium des aliments au tiers et même au quart, sans nuire ni à leur goût ni à la valeur nutritive :

1° Elle a montré qu'il suffit de couper les *végétaux* en tranches minces et de les cuire dans six fois leur volume d'eau pour les débarrasser de 60 à 70 p. 100 de leurs sels minéraux, y compris le potassium. Les pommes de terre, par exemple, qui normalement contiennent plus de 400 mg. de potassium pour 100 g., peuvent en être débarrassés par ce moyen : il suffit de rajouter un peu de sel de table pour les rendre mangeables.

2° La *viande* est également coupée en tranches fines, enveloppée dans du papier parchemin et cuite dans six fois son volume d'eau. Cette viande conserve sa valeur nutritive et sa saveur.

Parmi les aliments particulièrement riches en potassium et renfermant plus de 300 mg. pour 100 g. (3 p. 1.000), il y a :

— la viande, la volaille, les poissons;

— les pommes de terre, le topinambour, les pois, les hari-

vots, les choux, le céleri, les épinards, la betterave, les végétaux secs et les fruits secs (pommes et poires desséchées, prunes, dattes, figues, raisins, etc.), les noix, les bananes. Aussi faut-il employer ces aliments avec beaucoup de modération si on veut maintenir l'absorption de potassium au voisinage de 1,6 g. par jour. Certains doivent même être absolument prescrits, tels les fruits secs et les végétaux secs (comme les pois et les haricots), les noix; il faut y ajouter les soupes et les pâtés de viande ou qui renferment des extraits de viande, les sauces concentrées, le caviar, la mélasse, la moutarde et les assaisonnements, le chocolat et le cacao.

A la Clinique Mayo, Sœur Mary Victor et son assistante, Mlle Lydia Nelson [143, 144], ont mis au point un plan de régime très complet avec des tabeaux indiquant la teneur en potassium des différents aliments, avec des régimes types et la liste des substitutions permises, avec les modes spéciaux de préparation et de cuisson pour les viandes et des végétaux. On trouvera la publication de ces travaux dans le *Journal of the American Dietetic Association* [144] et dans les *Proceedings of the staff meetings of the Mayo Clinic* [143].

TABLEAU IX

Régime dont la teneur en potassium ne dépasse pas 2 grammes.

I. — *Pour le petit déjeuner.*

	Grammes
Fruits :	
crus de préférence (jus d'orange, pamplemousses, pêches, raisin noir, prunes, cerises, groseilles, mûres, framboises, coings)	100
ou cuits (abricots)	
Céréales (farine, flocons d'avoine, blé, riz)	15
Œuf (1 œuf)	50
Lard	10
Pain blanc (peut être grillé)	30
Beurre	10
Crème	90
1 tasse de café (faible).	

II. — *Pour le déjeuner.*

Viande (cuite d'après la méthode spéciale)	75
Pommes de terre (cuites d'après la méthode spéciale)	100
Végétaux (asperges, carottes, ognons, navets, citrouille)	100
Pain blanc	30
Beurre	20
Fruits : crus (pommes, poires, fraises, jus de citron) ou cuits (pêches, framboises, ananas)	100
Crème	30
Lait	200
1 tasse de thé (faible)	

III. — *Pour le dîner.*

Œuf (1 œuf)	50
Riz décortiqué (poids net)	25
Végétaux, de préférence crus (céleri, laitue, tomates, cresson de fontaine, pois, haricots, choux, choux-fleurs, citrouille)	100
Mayonnaise	15
Pain blanc	30
Beurre	20
Fruits : crus (pommes, poires, fraises, jus de citron) ou cuits (pêches, framboises, ananas)	100
Crème	30
Fromage	20
1 tasse de thé (faible)	

Dans le tableau IX, nous donnons un régime où la teneur en potassium ne dépasse pas 2 g.

Ce régime contient suffisamment d'albumine, de vitamine A et *aussi de vitamine C*. Ce dernier facteur est, en effet, très important à considérer, car, depuis les travaux de Szent-Gyorgyi [125], nous savons qu'il existe dans la maladie d'Addison une avitaminose C, et de nombreux auteurs, notamment Siroc [108], Thaddea [127, 128], Wilkinson et Adhford [148], et, dernièrement, Laederich et Worms [64] ont signalé les heureux résultats obtenus par l'acide ascorbique dans le traitement des addisoniens.

Par contre, le régime est insuffisamment pourvu en phosphate de chaux, en fer et en d'autres minéraux; il est aussi pauvre en vitamines B_1 et B_2. Il convient donc d'y ajouter ces différents éléments.

Tous les aliments doivent être soigneusement pesés ou mesurés.

Lorsqu'il s'agit de maintenir le poids d'un sujet ou si on veut lui faire gagner du poids, on peut augmenter la ration en beurre et en mayonnaise.

On doit user avec modération du vinaigre et du poivre.

Par contre, il faut être très large :

a) d'une part en ce qui concerne le *sucre*, qui apporte des calories et qui peut servir dans la préparation des boissons, des fruits et des desserts;

b) d'autre part, en ce qui concerne le *sel*, élément thérapeutique, qu'on emploiera *large manu* pour assaisonner les aliments cuits spécialement. Nous n'insistons pas.

Comme boissons, on conseille des breuvages alcalins, de la bière, des breuvages à base de cola-cola ou de poudres de fruits. En outre, certains breuvages, comme l' « Addison's Elixir », peuvent servir pour la consommation de la dose quotidienne de sel prescrite au malade.

En utilisant ce plan de régime comme base et en réalisant les substitutions appropriées, on pourra constituer des menus variés et assez appétissants.

Il faut cependant avouer que la plupart des malades n'aiment pas ce régime, et cela s'explique : cette question du régime sans potassium est encore à l'étude; elle nécessite des modifications; avec le temps, les méthodes culinaires s'amélioreront et le jour viendra où l'addisonien suivra aussi docilement son régime que le diabétique.

D'un autre côté, n'oublions pas que nous sommes en présence d'une maladie chronique le plus souvent d'origine tuberculeuse; *ce qui, dans ce cas, importe avant tout, c'est* ***la nutrition du malade,*** et c'est seulement lorsque cette nutrition peut être maintenue qu'on doit envisager l'importance théorique des constituants du régime. Nous pensons qu'il

faut suivre ce conseil de Loeb : « Si vous avez à choisir pour votre malade entre une perte de poids et un régime contenant 2 à 3 g. de potassium par jour, je vous recommande de lui donner le potassium. » :

Enfin, dans cette diététique, songeons toujours aux *hydrates de carbone*, car nous savons que les addisoniens ont une tendance à l'hypoglycémie. Un sujet atteint de maladie d'Addison et qui présente des signes neurologiques locaux ou un état confusionnel est en proie à une hypoglycémie sévère.

Pour éviter ces accidents, Loeb [71] conseille à ses malades de manger des quantités supplémentaires de sucre dans l'intervalle des repas et avant de se coucher (car, chez les sujets qui ont une tendance à l'hypoglycémie, le taux du sucre sanguin tombe pendant les heures de sommeil, lorsque cesse l'apport quotidien d'hydrates de carbone).

En résumé, dans le régime de l'addisonien, il y a trois choses à prendre en considération :

1° d'abord et avant tout, les calories;
2° ensuite, si possible, un régime pauvre en potassium;
3° enfin, un apport supplémentaire d'hydrates de carbone.

B. — APPLICATIONS PRATIQUES

I. — *L'addisonien pendant la phase chronique de sa maladie.*

a) *Dans les cas légers* où l'insuffisance surrénale est assez bien compensée, l'administration de 10 à 15 g. de sels de sodium suffit pour donner une amélioration extrêmement rapide : l'asthénie diminue, le malade ressent une impression de bien-être, son poids augmente, sa tension artérielle remonte, les troubles digestifs et les douleurs abdominales disparaissent. En somme, le régime hypersalé transforme littéralement la vie de ces malades et leur permet une existence pratiquement normale.

b) Le traitement hypersalé suffit aussi dans la majorité des cas pour maintenir en équilibre *les addison de gravité moyenne* (Loeb). Mais il est capital que ce traitement soit poursuivi de façon permanente, car la suppression du sel pendant quarante-huit heures seulement réalise une épreuve de Harrop involontaire et peut parfois provoquer l'apparition d'une crise grave.

Dans les cas où le traitement salin s'avère insuffisant, on pourra songer à instituer un régime pauvre en potassium.

c) Enfin, *dans les cas particulièrement sévères*, avec, par exemple, une tuberculose pulmonaire associée, il faudra ajouter le facteur hormonal dans la mesure du possible.

Comme, d'autre part, l'ingestion de chlorure de sodium n'est souvent pas suffisante, il faudra recourir à l'injection intraveineuse de sérum salé :

— Rivoire [99, 101] conseille de faire tous les jours ou tous les deux jours une injection de sérum salé hypertonique à 10 p. 100.

— Les auteurs américains préfèrent le sérum isotonique en grandes quantités, qui permet de réhydrater le malade et de lutter contre l'état de shock.

Cependant, le médecin qui soigne un addisonien pendant la phase chronique doit toujours avoir présent à l'esprit ces paroles de Loeb [71] : « In treating a patient with Addison's disease, keep in mind that even though he may have relatively mild adrenal insufficiency he, like the patient with diabete, is more or less perched in the brink of a *physiologic volcano*. » (Lorsque vous soignez un addisonien, même si son insuffisance surrénale est relativement bénigne, souvenez-vous qu'il est perché plus ou moins, comme le diabétique, sur le bord d'un volcan physiologique.)

L'addisonien est, en effet, un *sujet extrêmement fragile;* l'expérience montre que certains facteurs comme les infections aiguës et les intoxications intercurrentes, les trauma-

tismes douloureux, l'exposition au chaud ou au froid excessifs, une intervention chirurgicale ou un écart de régime, sont capables de déterminer l'apparition d'une crise sévère pouvant aboutir au collapsus surrénal mortel.

Dans ces cas, comme dans le diabète, il est nécessaire d'*intensifier le traitement* pour prévenir si possible l'insuffisance surrénale aiguë.

A titre d'exemple, nous allons examiner :

a) le cas de l'addisonien qui fait une infection intercurrente;

b) le cas de l'addisonien qui doit subir une intervention chirurgicale.

a) L'addisonien et l'infection.

L'addisonien, comme le diabétique, supporte très mal les infections; celles-ci déprimen t le fonctionnement du tissu cortical restant, et, dans ces conditions, l'action favorable du sel est plus lente à se manifester.

L'infection est le *gros danger* qui menace sans cesse ces malades dont la résistance physique est diminuée :

1° C'est elle qui est *à l'origine des poussées évolutives* et qui déclenche le plus souvent les crises d'insuffisance aiguë;

2° D'autre part, l'addisonien meurt généralement à l'occasion d'une infection intercurrente, *habituellement pulmonaire*.

Or, très souvent dans ces cas, ni le malade, ni son entourage, ni même son médecin, ne s'étaient rendu compte de la gravité de la situation. L'infection primaire était considérée comme insignifiante et une thérapeutique active comme superflue.

Ces réalités doivent nous stimuler *à dépister* soigneusement les infections chez ces sujets :

— Souvenons-nous qu'un des symptômes de la maladie d'Addison est l'hypothermie : une *température subfébrile*

doit toujours faire prévoir une complication; habituellement les poussées évolutives sont précédées, même en l'absence de signes infectieux nets, d'une ascension régulière et progressive de la température, qui s'élève sans arrêt jusqu'à l'apparition de symptômes graves.

— D'autre part, dans ce dépistage, la *mesure de la vitesse de sédimentation* peut rendre de grands services.

La moindre poussée fébrile, le moindre signe d'infection, sont une *indication absolue d'intensifier* immédiatement le *traitement* : il faut amener à l'organisme de grandes quantités de sel et d'eau par voie veineuse, et, si nécessaire, par voie sous-cutanée ou rectale; en même temps, il faut administrer de l'extrait cortical; si le malade était déjà soumis au traitement hormonal avant, il est évident qu'il faut augmenter les doses de cortine, comme il est nécessaire d'augmenter les doses d'insuline quand il y a une infection chez le diabétique.

Il faut continuer ce traitement aussi longtemps que l'état infectieux persiste et que la guérison n'est pas complète; et, pendant tout ce temps, l'addisonien doit être l'objet d'une surveillance étroite.

Enfin, le traitement soigneux de l'infection ainsi que la *destruction des foyers infectieux chroniques* s'imposent nécessairement.

b) L'addisonien et l'intervention chirurgicale.

Une intervention chirurgicale, même minime, fait courir de grands risques à l'addisonien. On a cité des cas où une opération plastique du sourcil, une petite intervention sur le nez, une extraction dentaire, ont suffit pour déclencher l'apparition d'une crise de collapsus mortel.

C'est pourquoi il est indispensable de soumettre l'addisonien, comme le diabétique, à un *traitement préopératoire*.

Comment allons-nous procéder en pratique ?

Un exemple typique est celui de l'addisonien dont nous avons rapporté l'observation, et qui est atteint d'une tuberculose rénale unilatérale nécessitant une néphrectomie. Supposons que le patient, comprenant que cette intervention a pour lui une importance vitale, accepte avec empressement la chance qu'on lui offre.

Voici en quoi consiste la préparation :

Nous mettons le malade au repos au lit; nous lui donnons un régime pauvre en potassium, 10 à 20 g. de sels de sodium par la bouche et 10 cm^3 de cortine en injection intramusculaire ou sous-cutanée par jour.

Le matin du jour de l'intervention, nous lui administrons par voie intraveineuse 2 litres d'une solution renfermant :

10 p. 100 de glucose,
1 p. 100 de chlorure de sodium,
0,5 p. 100 de citrate de soude
et 20 cm^3 d'extrait cortical actif.

On répète cela après l'opération.

La conduite ultérieure du traitement dépend de l'état du malade; dans certains cas, il faut continuer la médication intraveineuse. En tout cas, il faut une observation constante de l'opéré et une collaboration étroite entre le chirurgien et le médecin.

II. — *L'addisonien en période de crise d'insuffisance surrénale aiguë.*

Imaginons un sujet atteint d'une maladie d'Addison relativement bien compensée et qui prend docilement la dose quotidienne de sel que son médecin de l'hôpital lui a prescrite quelques semaines avant.

Un beau jour, il fait une infection aiguë quelconque : bronchite, angine, mais, soit par négligence, soit par oubli des

recommandations reçues, il ne va pas trouver le médecin. Il se fait soigner par son entourage, et ne se rend pas compte de la gravité de son état, qui nécessiterait un traitement spécial, jusqu'au moment où, brusquement, une crise d'insuffisance surrénale aiguë se déclenche.

L'individu se sent envahi d'une faiblesse extrême; finalement il ne peut plus se tenir debout. En même temps s'installent des douleurs épigastriques violentes, des nausées incessantes, de la diarrhée; le malade a soif, il vomit tout ce qu'il prend.

Le soir, très tard, on le transporte à l'hôpital. Le médecin reconnaît à peine ce malade inerte, somnolent, qui répond d'une voix cassée et dont les yeux sont caves, les téguments froids et lâches, le pouls imperceptible; il prend la tension artérielle : elle est effondrée.

Le médecin sait que ce sujet est en *très grand danger*, beaucoup plus que ne l'est le diabétique dans le coma, et que, s'il veut le sauver, il faut instituer un *traitement rapide et énergique*.

Sans perdre de temps, il plonge une aiguille dans la veine cubitale et recueille suffisamment de sang pour pouvoir effectuer le *dosage du sucre*, du chlore et de l'urée.

Par la même aiguille, il administre immédiatement 20 à 30 cm³ de sérum salé hypertonique à 10 p. 100, qu'il fait suivre d'une injection lente et continue d'une solution saline renfermant :

10 p. 100 de glucose,
1 p. 100 de chlorure de sodium.
0,5 p. 100 de citrate de soude,
et 40-50 cm³ d'extrait cortical actif.

Le médecin fait ensuite le *dosage du sucre sanguin* pour voir s'il n'y a pas de crise d'hypoglycémie aiguë associée, nécessitant d'urgence l'administration de grandes quantités de sucre; dans ce cas, il faut *toujours donner en même temps*

du sel, car Allers, Nilson et Kendall [1] ont signalé que si on injecte à un animal du glucose seul, l'hyperglycémie initiale est bientôt suivie d'une hypoglycémie fatale.

La détermination du taux de l'urée et du chlore sert de directive pour le traitement ultérieur. Il serait évidemment intéressant de connaître le taux du volume sanguin, du sodium et du potassium, mais peu de cliniques possèdent le matériel nécessaire pour effectuer ces dosages.

En pratique, on se base sur les recherches usuelles.

Généralement, après quelques heures de ce traitement intensif, le patient va mieux, sa tension artérielle remonte, le pouls est meilleur, l'état nauséeux et les douleurs épigastriques cèdent; il demande à boire et il peut prendre du liquide *ad libitum*.

Jusqu'au lendemain matin, il reçoit, par exemple, 3 à 4 litres de solution saline et glucosée avec 30 cm^3 de cortine.

A ce moment, on peut arrêter cette médication et donner uniquement du sel par la bouche, par exemple sous forme d' « Addison's elixir ».

Puis, vers le soir, on pourra encore une fois administrer par voie intraveineuse 1 à 2 litres de la solution avec 20 cm^3 d'extrait cortical.

Il faut surtout ne pas être parcimonieux avec cette thérapeutique.

Snelle et Morlock [109] rapportent une observation où il a fallu un traitement de neuf jours avec 255 cm^3 de cortine et 20 litres de liquide en injection intraveineuse pour remettre le sujet sur pied.

En quatre à cinq jours le plus souvent, le patient est rétabli : l'asthénie s'atténue, l'appétit revient, la digestion est plus facile, la mélanodermie pâlit.

On peut alors instituer le traitement de la maladie d'Addison à la phase chronique.

En guise de conclusion, nous voudrions relever quelques points particulièrement importants :

1° Le *traitement doit être prompt et énergique* : « il faut frapper vite et fort ». Plus d'un addisonien a succombé au cours d'une pareille crise :

— soit parce que son état n'avait pas été reconnu;
— soit parce qu'on avait institué le traitement trop tard;
— soit parce que ce traitement était incomplet.

Comme le fait remarquer O. Thompson [71], le traitement est beaucoup plus urgent que chez le sujet dans le coma diabétique, car, si la crise est arrivée au point que le sujet est inconscient (coma addisonien), il est généralement impossible de le sauver, quel que soit le mode de thérapeutique.

2° La gravité de la situation tient surtout à l'*état de shock* intense, déterminé lui-même par la déshydratation considérable et la perte exagérée de sodium.

Au cours d'une crise, un addisonien peut perdre en deux jours 4 à 5 kilogrammes de son poids, et cette chute de poids est uniquement due à la grosse déperdition d'eau.

Nous insistons donc encore une fois : dans le traitement de la crise d'insuffisance surrénale aiguë il ne faut jamais employer l'extrait cortical seul, sous peine de courir un échec; il est absolument nécessaire d'administrer *de grandes quantités d'eau et de sels de sodium* pour lutter contre l'état de shock et rendre à l'organisme sa réserve hydrique et électrolytique.

3° Enfin, il faut toujours suivre l'*état de la glycémie* durant les périodes d'insuffisance surrénale aiguë, car celle-ci peut tomber à des taux très bas qui réclament l'administration de glucose.

III. — *Prophylaxie de la maladie d'Addison.*

Dans la lutte contre la maladie d'Addison, il faut attacher une importance primordiale à la prophylaxie.

Nous savons que cette affection évolue par poussées irrégu-

lières, qui peuvent être conditionnées par différents facteurs, dont le plus important est l'*infection*.

Chaque poussée, chaque crise, est non seulement très dangereuse en elle-même, *mais laisse derrière elle une déficience corticale plus prononcée et un état clinique plus grave*.

La prophylaxie est avant tout une question d'éducation du malade et d'entraînement du médecin.

1° Plus d'un addisonien meurt par sa propre négligence.

Il faut que le sujet atteint de maladie d'Addison comprenne son état et qu'il soit aussi vigilant que le diabétique, même plus peut-être. Il doit :

— éviter le surmenage physique et intellectuel, la chaleur et le froid excessifs, les traumatismes;

— suivre son régime, écarter l'absorption dangereuse de potassium et consommer sa dose quotidienne de sel de sodium aussi religieusement que le diabétique suit son régime et prend son insuline;

— fuir les causes d'infection; de même que le diabétique reconnaît en lui-même les symptômes précurseurs du coma, de même l'addisonien *doit apprendre à distinguer les signes prémonitoires* d'une crise imminente; dès que ces symptômes d'alarme se manifestent, il doit se hâter chez son médecin, qui instituera un traitement rapide et énergique.

2° Le médecin, de son côté, doit :

— s'entraîner dans le traitement de son malade;

— rechercher s'il n'y a pas de foyers tuberculeux ailleurs dans l'organisme;

— dépister l'infection intercurrente et intensifier, s'il y a lieu, le traitement; détruire les foyers infectieux chroniques;

— faire le diagnostic précoce de la crise et la traiter énergiquement;

— faire l'éducation de l'addisonien.

Dans cette prophylaxie, une collaboration étroite et loyale entre le malade et son médecin est indispensable.

C. — RESULTATS THERAPEUTIQUES

I. — « Quand nous parlons de l'efficacité d'un traitement, nos affirmations doivent se fonder sur de nombreux cas, dont l'ensemble laisse l'impression certaine de soulagement et une *survie nettement plus grande* que les cas observés *dans un groupe analogue* de malades non soumis à ce traitement. » (Maranon.)

Avec ce critérium, nous pouvons assurer que les traitements modernes de la maladie sont supérieurs aux anciens et que cette affection a beaucoup perdu de sa gravité.

II. — Quels sont, chez l'addisonien, les *éléments qui nous permettent d'affirmer que la thérapeutique a une action ?*

a) Au point de vue humoral :

— Rétablissement du volume sanguin normal et de l'équilibre sodium-potassium; disparition des modifications secondaires; acidose et azotémie.

b) Au point de vue clinique :

1° Diminution de l'asthénie, de la fatigabilité; augmentation de la force et de l'endurance avec en même temps changement de l'état psychique, disparition de la mélancolie et apparition d'une certaine euphorie;

2° Disparition de l'anorexie, des nausées et des vomissements; réapparition de l'appétit et développement du sens de la faim; retour à un fonctionnement gastro-intestinal normal;

3° Augmentation de poids;

4° Disparition des douleurs;

5° Augmentation de la tension artérielle, qui est particulièrement appréciable lorsque le malade sort de l'état de shock;

6° Elévation de la température à un degré normal;

7° Diminution de la pigmentation;

8° Disparition de certains troubles génitaux, en particulier l'aménorrhée chez la femme;

9° Augmentation de la résistance à l'infection et à l'effet des interventions chirurgicales.

III. — Cependant, *en dernière analyse, le résultat du traitement et le pronostic de la maladie d'Addison dépendent essentiellement de sa cause.*

1° Gutmann [34] a constaté que les chances de survie sont plus longues chez les *addison par atrophie* simple du cortex que chez les addison où la tuberculose est à l'origine. Les premiers sont les cas les plus favorables pour le traitement.

D'après une statistique récente, il semble que la proportion relative des cas d'atrophie simple du cortex surrénal augmente. Mais ce changement est peut-être plus apparent que réel.

2° *Dans le cas de lésion tuberculeuse du cortex*, n'oublions pas qu'elle coexiste fréquemment avec une tuberculose chirurgicale : rénale, génitale, osseuse ou péritonéale. Un addison avec une tuberculose associée doit être l'objet de soins tout spéciaux de la part de son médecin.

Parfois on découvre chez ces sujets une tuberculose pulmonaire : dans ce cas, le pronostic est très mauvais.

3° *Dans les affections gommeuses* qui, d'après Hutinel, ne sont pas si exceptionnelles, il faut instituer un traitement spécifique. Il est particulièrement indiqué d'utiliser l'iodure de potassium, remède éprouvé; il faut se méfier du traitement par le bismuth et le néosalvarsan, car les addisoniens, par suite de la diminution de leur résistance générale, supportent mal ces produits (Thaddea) [131].

IV. — *Peut-on guérir un addisonien* ? C'est une question à laquelle il est difficile de répondre.

Un fait est certain : avec les traitements modernes nous avons des malades en meilleure condition qui réussissent à

s'alimenter, dont la résistance et la vitalité sont accrues et qui, par conséquent, ont une chance de plus de voir leurs lésions se cicatriser; dans ces conditions, il n'est pas exclu qu'une *régénérescence du cortex surrénal* se réalise sous l'*influence de la cortico-stimuline hypophysaire*. Ceci suppose que l'hypophyse soit intacte, ce qui n'est pas le cas chez beaucoup d'addisons par atrophie. Mais il est possible que chez ces derniers l'administration d'extrait du lobe antérieur favorise la reviviscence du tissu cortical. Collip [18] a signalé des résultats intéressants obtenus chez trois addisoniens par l'injection de cortico-stimuline. Nous entrons là dans un domaine nouveau encore peu exploré, qui, peut-être, nous réserve pour l'avenir des possibilités thérapeutiques de haute signification.

Quoi qu'il en soit, actuellement nous pouvons dire que les acquisitions remarquables des dernières années sur les troubles de l'équilibre hydrominéral dans la maladie d'Addison et sur la manière de les corriger ont amené de grands progrès dans le diagnostic et le traitement de cette affection.

CONCLUSIONS

I. — La maladie d'Addison est essentiellement une insuffisance surrénale chronique de *type cortical* et le syndrome clinique qui la caractérise a pour substratum un *syndrome humoral* dont il dépend.

Ce syndrome humoral s'explique lorsqu'on étudie la fonction du cortex surrénal dans le métabolisme de l'eau et de certains électrolytes.

A. — L'hormone (ou les hormones) cortico-surrénale, dont la spécificité est actuellement discutée, joue un rôle vital dans la régulation et le maintien de l'équilibre hydrominéral de l'organisme.

1° Elle joue un rôle dans la perméabilité des membranes capillaires et cellulaires. Elle règle la *distribution de l'eau* dans le sang et les tissus. Elle agit donc sur la masse sanguine, sur le volume sanguin dont les variations sont liées au métabolisme de l'eau et des électrolytes (du sodium notamment) et par là elle exerce un contrôle indirect sur la fonction uréo-sécrétoire des reins.

2° Elle contrôle directement *l'excrétion rénale des ions sodium* et potassium.

Ce rôle de l'hormone cortico-surrénale dans le métabolisme hydrique et ionique se traduit en particulier par les perturbations que ce métabolisme subit dans certaines conditions pathologiques où cette hormone est déficitaire (syndromes d'hypofonctionnement corticaux : maladie d'Addison) ou en excès (syndromes d'hyperfonctionnement : maladie de Cushing, hirsutisme).

Dans ces deux ordres de syndromes, les modifications de l'équilibre électrolytique sont strictement opposées.

B. — Dans la maladie d'Addison, *le syndrome humoral* engendré par la carence de l'hormone cortico-surrénale est caractérisé par trois éléments dominants :

1° *Il y a d'abord une déshydratation sanguine* résultant :

a) essentiellement d'une nouvelle répartition des liquides dans l'organisme (augmentation de l'eau intracellulaire) par modification des tensions osmotiques et de la perméabilité des membranes cellulaires;

b) et accessoirement d'une perte d'eau par le rein.

Cette diminution du volume sanguin détermine une modification de la fonction uréo-sécrétoire des reins, *d'où azotémie secondaire.*

2° En même temps il y a une *chute nette du sodium* et moins prononcée du chlore plasmatique, déterminée par une augmentation de l'excrétion urinaire de ces deux ions. Mais le trouble porte électivement sur le sodium.

Cette hypochloronatrémie s'accompagne le plus souvent d'une chute secondaire de la réserve alcaline.

3° Enfin il y a une *élévation du taux du potassium* sanguin par diminution de son excrétion.

C. — Ce syndrome humoral *va de pair avec la gravité des signes cliniques :*

1° *Il est particulièrement accusé* dans les formes sévères, dans les périodes de crise d'insuffisance surrénale aiguë et dans la phase terminale de la maladie d'Addison, — de même que dans les insuffisances surrénales aiguës accompagnant certaines toxi-infections (diphtérie et scarlatine malignes, typhoïde, dysenterie) et intoxications.

Au cours de l'insuffisance surrénale aiguë, le tableau clinique est dominé par un syndrome particulier : le « medical-

shock », qui n'est pas spécial à l'insuffisance surrénale, mais se rencontre comme épiphénomène dans toute une série d'autres états pathologiques; cet état de shock résulte de la déshydratation intense et de la perte exagérée de sodium.

2° *Pendant la phase chronique* de la maladie d'Addison et dans les formes moins sévères, le syndrome humoral est souvent peu apparent à l'analyse directe; mais dans ce cas l'équilibre hydro-minéral présente une *labilité particulière* qui permet d'accentuer spécifiquement le trouble biologique existant par des épreuves-tests.

D. — 1° Le déséquilibre hydro-minéral et les modifications secondaires (azotémie et acidose) qu'il entraîne *peuvent être corrigés :*

a) en administrant de l'extrait cortical actif (cortine) pour remplacer l'hormone déficiente;

b) en augmentant l'apport de liquide et de sels de sodium;

c) en réduisant l'apport de potassium.

Il y a en même temps une amélioration des signes cliniques.

Ceci a un intérêt *au point de vue thérapeutique*.

2° Inversement *la privation de sel* de sodium ou *l'augmentation de l'apport de potassium* provoquent chez l'addisonien une réaction spécifique consistant en une aggravation du déséquilibre hydro-minéral et, partant, du syndrome clinique.

Ceci a un *intérêt diagnostique* et constitue le principe des « provocative-tests ».

II. — Dans l'intérêt même du succès thérapeutique, *le diagnostic* de la maladie d'Addison doit avoir un double but :

a) saisir la maladie à son début;

b) reconnaître les formes frustes qui sont fréquentes.

A. — Dans ces conditions, *le diagnostic clinique* n'est généralement qu'un diagnostic de présomption.

B. — Il faut l'étager par les *données de l'examen humoral :*

1° *L'étude directe des électrolytes sanguins* est insuffisante pour deux raisons :

a) souvent, chez les sujets considérés, on ne trouve pas d'écarts importants par rapport aux chiffres normaux;

b) d'autre part, le syndrome humoral n'est pas absolument spécifique de la maladie d'Addison.

2° En réalité, le diagnostic de certitude est donné par les « *provocative-tests* ».

a) Les meilleurs sont :

α. Le test de Harrop ou épreuve de l'hyponatrémie provoquée. Ce test a été modifié par la Mayo Clinic, qui tient compte du facteur potassium dans le régime sans sel;

β. Le test de Cutler, ou épreuve de l'hyperchlorurie provoquée.

b) Ces tests sont spécifiques : ils déterminent chez l'addisonien un changement positif dans le sang ou dans les urines, alors que chez les sujets de contrôle ces changements sont insignifiants.

c) Ils comportent un *certain risque;* par conséquent :

α. Ils doivent toujours être réalisés dans un hôpital;

β. Il ne faut les utiliser qu'à bon escient, c'est-à-dire lorsque le diagnostic de maladie d'Addison n'est pas évident.

d) *Parmi ces tests, celui de Cutler est préférable :*

α. Il est plus précis que le test de Harrop original;

β. A précision égale, il est moins dangereux que le test de Harrop modifié;

γ. Il ne nécessite qu'un seul dosage : celui du chlore urinaire.

III. — *Le traitement* de la maladie d'Addison revient à corriger le déséquilibre hydro-minéral :

a) soit par la réhydratation, l'administration de sels de sodium et un régime restrictif en potassium;

b) soit par le remplacement spécifique de l'hormone dont la déficience est à l'origine du syndrome humoral.

A. — En pratique, ce traitement comporte les éléments suivants :

1° *La thérapeutique saline*, qui joue un rôle capital à la fois dans le traitement de fond et dans le traitement des crises.

2° *Le régime pauvre en potassium*, si l'état de nutrition du sujet le permet.

Ce régime doit être riche en *hydrates de carbone* et *en vitamine C*.

3° *L'emploi de l'extrait cortical actif* lorsque c'est indispensable, c'est-à-dire dans les cas particulièrement sévères et au moment des crises. Dans ces conditions, il doit *toujours être associé* à la thérapeutique saline.

L'hormone synthétique (acétate de désoxycorticostérone) est encore à l'étude. Elle semble avoir une action intéressante dans les formes graves à poussées subintrantes.

B. — Enfin, comme dans le traitement du diabète, il faut attacher une importance toute spéciale aux points suivants :

1° *Entraînement du médecin et du malade* dans le traitement au cours de la phase chronique de l'affection.

2° *Reconnaissance précoce* de la crise aiguë et son traitement énergique (nécessité de combattre l'état de shock par l'administration de grandes quantités de liquide et de sel).

3° *Prophylaxie de ces crises.* — Pour cela :

a) Eviter le surmenage physique et intellectuel, la chaleur et le froid excessifs, les écarts de régime, etc.;

b) Faire un traitement préparatoire avant toute intervention chirurgicale;

c) Enfin *et surtout dépister l'infection intercurrente (respiratoire), qui est une indication absolue d'intensifier le traitement;* soigner cette infection et détruire les foyers infectieux chroniques.

Dans cette prophylaxie, *l'éducation de l'addisonien* a une importance primordiale.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu *Le Doyen*,
PIERRE MAURIAC.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
DAMADE.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 7 décembre 1939.

Le Recteur de l'Académie,
G. BOUSSAGOL.

BIBLIOGRAPHIE

1. Allers (W. D.), Nilson (N. W.) et Kendall (E. C.). — Studies on adrenalectomized Dogs : The toxic action of potassium. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, vol. 11, p. 283-288, 1936.
2. Allers (W D.) et Crandall (L. A.). — Growth in adrenalectomized puppies on diet low in potassium, high in sodium chloride and sodium citrate. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, vol. 34, p. 878, 1936.
4. Allers (W. D.) et Kendall (E. C.). — Maintenance of adrenalectomized dogs without cortin (suprarenal preparation) trough control of mineral constituents of diet. *Am. J. Physiol.*, vol. 118, p. 87, 1937.
5. Allot (E. N.). — Chemical changes in the blood in Addison's disease. *Lancet*, 1936, n° 5886, p. 1406-1412.
6. Amado (J. H.). — La petite insuffisance surrénale. Diagnostic et traitement. Thèse 1936, Impr. Studio, Paris.
7. Anderson (E.) et Haymaker (W.). — Adrenal cortical hormone (cortin) in blood and urine of patients with Cushing's disease. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, vol. 38, p. 610-613, 1938.
8. Anderson (E.), Haymaker (W.) et Joseph (M.). — Hormone and electrolyte studies of patients with hyper-adreno-cortical syndrome (Cushing's syndrome). *Endocrinology*, vol. 23, p. 398-402, 1938.
9. Atchley (D. A.). — Medicalshock. *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 15, p. 385, 1930.

10. Banting (F. G.) et Gairns (S.). — Suprarenal insufficiency. *Am. J. Physiol.*, vol. 77, p. 100, 1926.

11. Baumann (E. J.) et Kurland (S.). — Changes in the inorganic constituents of blood in suprarenalectomized cats and rabbits. *J. Biol. Chem.*, vol. 71, p. 281, 1927.

12. Beal et Reichstein. — *Nature*, vol. 142, p. 479.

13. Biernacki (E.). — Kochsalz und Kaliumsalz. *Ztschr. f. exper. Path. ü Therap.*, vol. 8, p. 685-694, 1911.

14. Bordoli (L.). — Hypophyse et syndrome addisonien. *Endocr. et patol. costit.*, juin 1936, p. 1113.

15. Cantarow (A.). — Urine chloride concentration in patients with Cushing's syndrome. *Science*, vol. 90, p. 375, 1939.

16. Chalier (J.), Jeune (M.) et Revol (L.). — L'azotémie dans l'intoxication diphtérique expérimentale du cobaye. *Journ. de méd. de Lyon*, 1938 (5 juin), n° 442, p. 351.

17. Chalier (J.). — L'azotémie des diphtéries malignes. *Paris médical*, 19 oct. 1935.

18. Collip et Anderson. — Antithyreotropic principle of anterior pituitary. *Lancet*, vol. 1, n° 76, 13 janv. 1934.

19. Courtois (J.). — Glandes endocrines, système neuro-végétatif et grossesse. *Gazette des hôpitaux*, 1938, n^{os} 51, 53, 60.

20. Cutler (H. H.), Power (M. H.) et Wilder. — Concentrations of chloride, sodium and potassium in urine and blood. Their diagnostic significance in adrenal insufficiency. *J. A. M. A.*, vol. 3, p. 117, 1938.

21. Daniel (H.). — Modifications histologiques du cortex surrénal au cours de divers états pathologiques ou expérimentaux. Thèse Montpellier, 1938, Imprimerie Laffitte-Lauriot.

22. Darrow (D.) et Yannet (H.). — The changes in the distribution of body water accompanying increase and decrease in extra-cellular electrolytes. *J. Clin. Invest.*, vol. 14, p. 266, 1935.

23. Decourt (J.) et Guillaumin (Ch.-O.). — Sur les valeurs respectives du chlore, du sodium et du potassium sanguins dans six cas de maladie d'Addison. *C. R. Soc. biol.*, 6 mai 1939.

24. Dryerre (H. W.). — Effect of desoxycorticosterone acetate and cortin (suprarenal preparation) on salt elimination. *Brit. M. J.*, vol. 1, p. 971-973, 1939.

25. Duque, Lopez Morales et Lafuente. — *Endokrinologie*, An. 14, 1934, p. 22.

26. Einhaüser (M.). — Le traitement des brûlures graves par l'hormone cortico-surrénale et la vitamine C dans l'expérience sur l'animal et en clinique. *Münch. Med. Wo.*, n° 12, 1939.

27. Engelhardt, Callow et Parkes. — *J. of Physiol.*, vol. 87, p. 28.

28. Fischer (A.) et Engel (M.). — Progestérone et hormone cortico-surrénale. *Revue française d'endocrinologie*, t. 16, n° 6, p. 400, 1938.

29. Gennes (L. de), Mahondeau, Tavernier et Vila. — Maladie d'Addison. Premiers essais et résultats d'une cortine de synthèse. *Bull. et mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, vol. 55, p. 502-506, 1939.

30. Gordon (E. S.), Sevringhans (E. L.) et Stark (M. E.). — The use of adrenal cortex preparations in the treatment of asthenia. *Endocrinology*, vol. 22, p. 45-51, 1938.

31. Gordon (A. K.). — *Med. Press and circ.*, n° 5214, 1939.

32. Graham (G.). — Treatment of Addison's disease with salt. *Lancet*, 14 mars 1936, p. 604.

33. — Recent advances in the treatment of Addison's disease. *Post graduate medical Journal*, vol. 13, p. 88-95, 1937.

34. Guttmann (P. H.). — Addison's disease : a statistical analysis of 566 cases and a study of Pathology. *Arch. Path.*, vol. 10, p. 742-785 (nov.) et p. 895-935 (déc.) 1930.

35. Hallion (L.) et Gayet (R.). — L'action régulatrice du cortex surrénal sur les ions minéraux et ses corollaires pour le traitement de la maladie d'Addison. *Rev. prat. biol. appl.*, mars 1938, p. 65.

36. Harrisson (H. E.) et Darrow (D. C.). — Distribution of body water and electrolytes in adrenal insufficiency. *J. Clin. Investigation*, vol. 17, p. 77-86, 1938.

37. Harrop (G. A.) et Thorn (G. W.). — The effect of suprarenal cortical hormone upon the electrolyte excretion of the intact normal dog. : A proposed method of comparative assay. *J. exper. med.*, vol. 65, p. 757, 1937.

38. Harrop (G. A.), Nicholson (W. M.) et Strauss (M.). — The influence of the cortical hormone upon the excretion of water and electrolytes in the suprarenalectomized doc. *J. Exper. Med.*, vol. 64, p. 233, 1936.

39. Harrop (G. A.), Weinstein, Soffer (L. J.) et Trescher (J. H.). — Diagnosis and Treatment of Addison's disease. *J. A. M. A.*, vol. 100, p. 1850-1855, 1933.

40. Harrop (G. A.), Soffer (L. J.), Ellsworth (R.) et Trescher (J. H.). — Plasma electrolytes and electrolyte extrection during suprarenal insufficiency in the dog. *J. exper. Med.*, vol. 58, p. 17, 1933.

41. Harrop (G. A.), Soffer (L. J.), Nicholson (W. M.) et Strauss (M.). — The effect of sodium salts in sustaining the suprarenalectomized dog. *J. Exper. Med.*, vol. 61, p. 839, 1935.

42. Harrop (G. A.) et Weinstein (A.). — Cortical suprarenal insufficiency and the action of the cortical hormone upon the normal and suprarenalectomized dog. *J. Exper. Med.*, vol. 57, p. 305, 1933.

43. Harrop (G. A.). — The water and salt hormone of the adrenal cortex. *Bull. of the Johns Hopkins Hospital*, vol. 59, p. 25, 1936.

44. — The influence of the adrenal cortex upon the distribution of body water. *Bull. of the Johns Hopkins Hospital*, vol. 59, p. 2, 1936.

45. Harrop (G. A.), Weinstein (A.), Soffer (L. J.) et Trescher (J. H.). — Studies on the suprarenal cortex. *J. Exper. Med.*, vol. 58, p. 13, 1933.

46. Hartman (F. A.). — Cortin, vital hormone of the adrenal cortex. Endocrinology. Aug. 1930, p. 229.

47. Hartman (F. A.), Mac Arthur (C. G.), Gunn (F. D.), Hartman (W. E.) et Mac Donald (J. J.). — Kidney function in adrenal insufficiency. *Am. J. Physiol.*, vol. 81, p. 244, 1927.

48. Hartman (F. A.), Brownell (K. A.) et Lockwood (J. E.). — Studies indicating the function of cortin. *Endocrinology*, vol. 16, p. 521, 1932.

49. — The adrenal problem. *Endocrinology*, vol. 19, p. 633, 1935.

50. Hartman (F. A.), Lewis (L.) et Toby (G.). — The effect of repeated cortin injections upon renal excretion in the normal organism. *Science*, vol. 86, p. 128, 1937.

51. Hartman (F. A.), Brownell (K. A.), Hartman (W. E.), Dean (G. A.) et Mac Arthur (C. G.). — The hormone of the adrenal cortex. *Am. J. Physiol.*, vol. 86, p. 353, 1928.

52. Hartman (F. A.) et Thorn. — The effect of « Cortin » in Asthenia. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, oct. 1931, p. 48.

53. Hastings (A. B.) et Compere (E. L.). Effect of bilateral suprarenalectomy on certain constituents of the blood of dogs. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., vol. 28, p. 376, 1931.

54. Hirtz (M. G.). — L'aménorrhée de la petite insuffisance surrénale. *La Clinique*, févr. 1939.

55. Hoffmann (Fr.). — Action de l'hormone cortico-surrénale (corticostérone) sur l'appareil génital de la femme. *Zblt. für Gynäk.*, 1938, n° 49, p. 2694-2700.

56. Howel (H.), Oxon (D. M.), Lond (F. R.). — The effects of common salt in Addison's disease. Record of a case. *Lancet*, t. 226, p. 1116, 1934.

57. Ingle (D. J.), Higgins (G. N.) et Kendall (E. C.). — Atrophy of the adrenal cortex of the hat produced by the administration of large amounts of cortin. *Science*, vol. 86, p. 245, 1937.

58. Ingle (D. J.), Nilson (H. V.) e tKendall (E. C.). — Effet of cortin on concentrations of some constituents of blood of adrenalectomized rats. *Am. J. Physiol.*, vol. 118, p. 302-308, 1937.

59. Junet (R.) et Martin (E.). — Les troubles de l'équilibre minéral de l'insuffisance surrénale. *Presse médicale*, 1937, n° 99, p. 1775-1178.

60. Kendall. — Isolation in cristaline form of the cortical hormone of the suprarenal. *Proc. staff meet. Mayo Clinic*, vol. 9, p. 245, 1934.

61. — Adrenal cortex extract. *A. M. A.*, 1935, n° 105, p. 1486.

62. Kline (E. M.). — The diagnosis of Addison's disease. — *J. A. M. A.*, vol. 108, p. 1592-1593, 1937.

63. Kuhlmann (D.). — Recherches sur la fonction uréo-sécrétoire des reins dans l'insuffisance surrénale expérimentale. Thèse Strasbourg, 1938.

64. Laederich, Worms (R.), Payet (M.) et Mentzer (C.). — Les effets de l'administration d'acide ascorbique dans un cas de maladie d'Addison. *Bull. et mém. Soc. méd des hôp. de Paris*, 1938, n° 3, p. 133-141.

65. Lereboullet (P.) et Boulanger-Pilet. — Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie. Baillière, édit., 1928.

66. Lilienfeld (A.). — The use of the low salt diet in the diagnosis of Addisons's disease. *J. A. M. A.*, vol. 110, p. 804-805, 1938.

67. Loeb (R. F.). — Action of sodium hydrochloride upon Addisons's disease. *Science*, 1932, n° 76, p. 420.

68. — Glandular physiology and therapy : the adrenal cortex. *J. A. M. A.*, vol. 104, p. 2149, 1935.

69. — Chemical changes in the blood in Addison's disease. *Science*, vol. 76, p. 420-421, 1932.

70. — Effect of sodium chloride in the treatment of patient with Addisons's disease. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, vol. 30, p. 808, 1933.

71. — Treatment of Addisons's disease. *J. A. M. A.*, vol. 112, p. 2511, 1939.

72. Loeb (R. F.), Atchley (D. W.), Gutman (E. B.) et Jillson (R.). — On the mechanism of sodium depletion in Addisons's disease. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, vol. 31, p. 130-133, 1933.

73. Loeb (R. F.), Atchley (D. W.), Benedict (E. M.) et Leland (J.). — Electrolyte balance in adrenalectomized dogs with particular reference to the excretion of sodium. *J. Exper. Med.*, vol. 57, p. 775, 1933.

74. Loeb (R. F.), Atchley (D. W.) et Stahl (J.). — The role of sodium in adrenal insufficiency. *J. A. M. A.*, vol. 104, p. 2149, 1935.

75. Mac Lean (A.). — Le chlorure de sodium dans la diphtérie. *Lancet*, 1936, n° 5890, p. 129-132.

76. — *J. of Hyg.*, vol. 37, n° 8, 1937.

77. Mac Quarrie (I.), Johnson (R. M.) et Ziegler (M. R.). — Plasma electrolyte non disturbance in patient with hypercortico adrenal syndrome contrasted with that found in Addisons's disease. *Endocrinology*, vol. 21, p. 762-772, 1937.

78. Maranon (G.) et Collazo (T. A.). — Die Deshydrierung in der Addisonschen Krankheit und ihr Mechanismus. *Wien. Arch. f. inn. Med.*, vol. 27, p. 189-200, 1935.

79. Maranon (G.) et Collazo (T. A.). — Le traitement de la maladie d'Addison par le sel commun. *Presse médicale*, 1935, n° 26, p. 505.

80. Maranon (G.). — Sur quelques problèmes de la physio-pathologie surrénale. *Presse médicale*, 1937, n° 52, p. 974.

81. — Le diagnostic précoce de l'insuffisance surrénale. *Bruxelles médical*, 1936, n° 20, p. 748.

82. Maranon (G.), Collazo (T. A.) et Jimena (J.). — Etude de physiopathologie surrénale : le traitement de la maladie d'Addison par le sel marin. *Presse médicale*, 18 mars 1936.

83. Marine (D.) et Baumann (E. J.). — Duration of life after suprarenalectomy in cats and attemps to prolong it by injections of solutions containing sodium salts, glucose and glycerol. *Am. J. Physiol.*, vol. 81, p. 86, 1927.

84. Mavromati (M. L.). — L'insuffisance surrénale de la grossesse. *Rev. franç. gyn. et obstr.*, janv. 1938.

85. Mozer (J. J.). — De l'influence de la surrénale sur le fonctionnement du rein. Syndrome azotémique addisonien. *Presse médicale*, 1929, n° 10, p. 156.

85 *bis*. Miescher, Fischer et Tschopp. — *Nature*, vol. 142, p. 436.

86. Najib Farah. — Le traitement des fièvres entéritiques par l'extrait de l'écorce surrénale. *Lancet*, 2 avril 1938.

87. Nicholson (W. M.) et Soffer (L. J.). — Cardiac arrhytmia in experimental suprarenal insufficiency in dogs. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, vol. 56, p. 236-243, 1935.

88. Nicholson (W. M.). — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, vol. 58, p. 405, 1936.

89. Nilson (H. W.). — Cortico adrenal insufficiency : metabolism studies on potassium, sodium and chloride. *Am. J. Physiol.*, vol. 118, p. 620-631, 1937.

90. Nitschke (A.) et Kratschell (B.). — Blùtverändùngen bei der der toxischen Diphterie ùnd ihre Beziehùng zùm Nebennierienaùsfall. *Klin. Wochenschrift*, vol. 17, p. 374-377, 1938.

91. Pfiffner (J. J.), Swingle (W. W.) et Vars (H. M.). — The cortical hormone requirement of the adrenalectomized dog, with special reference to a method of assay. — *J. Biol. chem.*, vol. 104, p. 701, 1934.

92. Pfiffner (J. J.), Wintersteiner et Vars (H. M.). — *Ibid.*, vol. 111, p. 585, 599, 1935.

93. Porak (R.) et Chabanier (H.). — Altération de la sécrétion rénale après ablation des glandes surrénales. C. R. Soc. Biol., 1914, vol. 2, p. 440.

94. Ramond (L.). — Troubles digestifs avec asthénie et mélanodermie. *Presse médicale*, 1939, n° 62, p. 1213.

95. Reichstein (Th.). — *Helv. chim. acta*, vol. 19, p. 29, 1936.

— *Ibid.*, vol. 19, p. 402, 1936.

— *Ibid.*, vol. 20, p. 593.

96. — *Lancet*, t. 2, p. 592, 1938.

97. — Chemie des Cortins und seiner Begleitstoffe. Acad. Verlag, Leipzig, 1938.

98. Rivoire (R.). — L'hormone cortico-surrénale. *Presse médicale*, 1932, n° 4, p. 63.

99. — Le traitement de la maladie d'Addison. *Presse médicale*, 1935, n° 56, p. 1122.

100. — La science des hormones, 1 vol., 1938 (Gallimard).

101. — Le traitement de la maladie d'Addison. — *Presse médicale*, 1939, n° 2, p. 21.

102. Roch (Cl.), Junet et Martin. — Les régulations hormonales. Rapport aux J. M. I. P., p. 542. J.-B. Baillière, Paris, 1937.

103. Rogoff (J. M.) et Stewart (G. N.). — The influence of the intravenous injections of Ringer's solution upon the survival period in adrenalectomized dogs. *Am. J. Physiol.*, vol. 84, p. 649, 1928.

104. — The effect of adrenal cortical extracts upon decapsulated cats. *Am. J. Physiol.*, vol. 84, p. 639, 1928.

104 *bis*. — *Am. J. Physiol.*, vol. 86, p. 20.

105. — The influence of adrenal extracts on the survival period of adrenalectomized dogs. *Am. J. Physiol.*, vol. 84, p. 660, 1928.

106. Rynearson (E. H.). — The Treatment of Addisons's disease *J. A. M. A.*, vol. 111, p. 897, 1938.

107. Simpson (L.) — Use of synthetic desoxycorticosterone acetate in Addison's disease. Lancet, vol. 2, p. 557, 1938.

108. Sirve. — Das Verhaltendes C, Vitamins bei Morbins. in Addisoni *Klin. Wochenschr.*, 14 sept. 1935, p. 1311.

109. Snell (A. M.) et Morlock (C. G.). — Neurologie Symptoms by Suprarenal insufficiency : Report of a Case. *Proc. staff. meet, Mayo Clin.*, vol. 11, p. 551-554, 1936.

110. Stahl (J.) et Kuhlmann (D.). — Thérapeutique saline. *Bull. Soc. méd. de Strasbourg et du Bas-Rhin*, juin 1938, p. 55-64.

111. Stahl (J.), Kuhlmann (D.) et Urban (Mlle). — *a*) A propos du diagnostic de la maladie d'Addison; *b*) A propos du traitement de la maladie d'Addison. *Strasbourg médical*, 1935, n° 27, p. 417-420.

112. Stahl (J.), Atchley (D. W.) et Loeb (R. F.). — Observations on adrenal insufficiency. *J. Clin. invest.*, vol. 15, p. 4, 1936.

113. Steiger (M.) et Reichstein (Th.). — Chemical structure of corticosterone. *Nature*, vol. 141, p. 202, 1938.

114. Swingle (W. W.) et Pfiffner (J. J.). — Préparation and properties of the cortical hormone. *Am. J. Physiol.*, 1931, n° 98, p. 144.

115. — Studies on the adrenal cortex hormone. *Am. J. Physiol.*, 1931, janv., p. 152.

116. Swingle (W. W.), Pfiffner (J. J.), Vars (H. M.) et Parkins (W. M.). — The relation between blood pressure, blood urea nitrogen and fluid balance of the adrenalectomized dog. *Am. J. Physiol.*, 1934, vol. 108, p. 428.

117. — The effect of sodium chloride administration upon adrenalectomized dogs not receiving extract. *Am. J. Physiol.*, t. 108, 1934, p. 159.

118. Swingle (W. W.), Vars (H. M.) et Parkins (W. M.). — A study of the blood volume of adrenalectomized dogs. *Am. J. Physiol.*, vol. 109, p. 448, 1934.

119. Swingle (W. W.), Parkins (W. M.), Taylor (A. R.). et Hays (H. W.). — Relation of serum sodium and chloride levels to alteration of body water in the intact and adrenalectomized dog, and the influence of adrenal cortical hormone upon fluid distribution. *Am. J. Physiol.*, vol. 116, p. 438, 1936.

120. Swingle (W. W.), Parkins (W. M.) et Taylor (A. R.). — Experiments on intact and adrenalectomized dogs subjected to sodium and chloride depletion by intraperitoneal injections of glucose. *Am. J. Physiol.*, vol. 116, p. 430, 1936.

121. — Revival from insufficiency and maintenance of adrenalectomized dogs with low serum sodium and chloride lewels. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, vol. 34, p. 75, 1936.

122. Swingle (W. W.), Parkins (W. M.), Taylor (A. R.). et Hays (H. W.). — The influence of adrenal cortical hormone upon electrolyte and fluid distribution in adrenalectomized dogs maintained on a sodium and chloride free diet. *Am. J. Physiol.*, vol. 119, p. 684-691, 1937.

123. — A study of water intoxication in the intact and adrenalectomized dog and the influence of adrenal cortical hormone upon fluid and electrolyte distribution. *Am. J. Physiol.*, vol. 119, p. 557-566, 1937.

124. — *Am. J. Physiol.*, vol. 119, p. 675, 1937.

125. Szent-Gyorgyi. — Vit. C, adrenalin und Nebenniere *Deutsche med. Wochenschr.*, 1932, 27 mai, p. 852.

126. Thaddea (S.). — *Die Nebennierenrinde*, 1 vol., 1936, G. Thienne Verl., Leipzig.

127. — Moderne Therapie der Addisonschen Krankheit. *Med. Klin.*, 1936, I, p. 49 et 76.

128. — Nebennierenrindenfunction unter klinischen und therapeutischen Gesichtspunkten. *Klin. Wochenschrift*, 1936, n° 13, p. 467.

129. — Erkennung und Behandlung der Addisonismen. *Therap. d. gegenw.*, vol. 30, p. 17-22, 1939.

130. — Nebennierenrindenfunction. *Deutsche med. Wochenschr.*, 10 et 17 juill. 1936, p. 1117 et 1171.

131. — Le traitement de l'insuffisance surrénale. *L'Europe médicale*, mars 1938, p. 4.

132. Thorn (G. W.), Garbutt (H. R.), Hitchcock (F. A.) et Hartman (F. A.). — The effect of cortin upon the renal excretion of sodium, potassium, chloride, inorganic phosphorus and total nitrogen in normal subjects and in patients with Addison's disease. *Endocrinology*, vol. 21, p. 213, 1937.

133. — The effect of cortin on the sodium, potassium, chloride, inorganic phosphorus and total nitrogen balance in normal subjects and in patients with Addisons's disease. *Endocrinology*, vol. 21, p. 202, 1937.

134. Thorn (G. W.), Engeland (L. L.), Eisenberg (H.). — Effect of corticosteron and related compounds on renal excretion of electrolytes. *J. Exper. Med.*, vol. 68, p. 161, 1938.

135. Thorn (G. W.). — Effect of adrenal cortical hormone on renal excretion of electrolytes in normal subjects. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, vol. 39, p. 361-364, 1937.

136. Thorn (G. W.) et Engel (L. L.). — Effect of sex hormones no renal excretion of electrolytes. *J. Exper. Med.*, vol. 68, p. 299, 1938.

137. Thorn (G. W.), Engel (L. L.) et Eisenberg. — Treatment of adrenal insufficiency by means of subcutaneous implants of pellets of desoxycorticosterone acetate (synthetic adrenal cortical hormone). *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, vol. 64, p. 155-166, 1939.

138. Thorn (G. W.), Howard (R. P.), Emerson (K.) et Firor (W. M.). — Treatment of Addison's disease with pellets of cristalline adrenal cortical hormone (synthetic desoxy-corticosterone acetate) implanted subcutaneously. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, vol. 64, p. 339-

139. Urecchia, Benetato (Gr.) et Retezean (Mme). — Le potassium *C. R. Soc. Biol.*, 1935, p. 441, séances du 21 mars.

140. — Nouvelles recherches sur le potassium dans l'insuffisance surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, n° 26, 1936, et n° 15, 1937.

141. Vallette (A.). — Le syndrome surrénalien au cours de la diphtérie maligne. *Bull. Soc. de pédiatrie de Paris*, 1938, n° 7, p. 560.

142. Verhandlung der Berliner Medizinischen Gesellschaft : Sitzung vom 29 janvier 1936. *Klin. Wochenschrift*, 1936, n° 13, p. 467.

143. Victor (Sœur Mary). — Directions for the Planning and Preparation of Diets Low in content of potassium. *Proc. staff Meet. of the Mayo Clinic*, vol. 12, p. 424, 1937.

144. — Diet restricted in potassium. *J. Am. Dietet. A.*, vol. 14, p. 759-772, 1938.

145. Wahl. — *Revue méd.-chir. des mal. foie, pancréas et rate.* Mars-avril 1938.

146. Wilder (R. M.), Kendall (E. C.), Snell (A. M.), Kepler (E. J.), Rynearson (E. H.) and Adams (M.). — Intake of potassium an important consideration in Addison's disease : A metabolic study. *Arch. of Int. Med.*, vol. 59, p. 367-393, 1937.

147. Wilder (R. M.), Snell (A. M.), Kepler (E. J.), Rynearson (E. H.), Adams (M.) et Kendall (E. C.). — Control of Addison's disease with a Diet Restricted in Potassium : a clinical study. *Proc. Staff Meet., Mayo Clinic.*, vol. 11, p. 273-283, 1936.

148. Wilkinson et Askford. — Avitamic acid deficiency in Addisons's Disease. *Lancet*, vol. 2, p. 967-970, 1936.

149. Willson (D. M.) et Sundermann (F. W.). — Studies in serum electrolytes; effect of water restriction in patient receiving sodium chloride. *J. Clin. Investigation*, vol. 18, p. 35-43, 1939.

150. Wilson, Rowley et Gray. — Toxémie aiguë par brûlure traitée par extrait de corticale surrénale. *Lancet*, juin 1936, p. 1400.

151. Winkler et Crankshaw. — Chloride depletion in conditions other than Addison's disease. *J. Clin. Investigation*, vol. 17, p. 1-7, 1938.

152. Zwemer (R. L.) et Sullivan. — Blood and chemistry of adrenal insufficiency in cats. *Endocrinology*, janv.-févr. 1934, p. 97.

153. Zwemer (R. L.) et Truszkowski (R.). — Potassium a basal factor in the syndrome of corticoadrenal insufficiency. *Science*, 83, p. 558-560, 1936.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 11

CHAPITRE PREMIER. — **Etude du déséquilibre hydrominéral dans l'insuffisance surrénale** 16

A. — Constitution du syndrome humoral 17

I. *Troubles du métabolisme de l'eau et des ions Na et Cl.* 17

1. Medicalshock 17

2. Hyponatrémie, hypochlorémie et chute secondaire de la réserve alcaline (acidose) 20

3. Déshydratation sanguine et azotémie secondaire .. 29

4. Observation 33

II. *Troubles du métabolisme du potassium : hyperkaliémie.* 38

III. *Conclusion* 46

B. — Le syndrome humoral dans les insuffisances surrénales aiguës non addisoniennes 50

C. — Hormone cortico-surrénale et équilibre hydrominéral .. 58

I. *Action régulatrice du cortex surrénal sur l'équilibre hydrominéral de l'organisme* 58

II. *Constitution de l'hormone cortico-surrénale. Action de l'hormone de synthèse sur le métabolisme hydrominéral. La question de la pluralité et de la spécificité* 60

D. — Conclusion 66

CHAPITRE II. — **Le diagnostic de la maladie d'Addison** 69

A. — Les données cliniques 70

B. — Les données humorales 73

I. *Etude directe de l'hydrémie et des électrolytes sanguins (Etude statique)* 73

II. « *Provocative-tests* » (*Etude dynamique*) 75

1. Test de Harrop, ou épreuve de l'hyponatrémie provoquée 76

2. Test de Cutler, ou épreuve de l'hyperchlorurie provoquée 78

C. — Conclusion 87

Pages

CHAPITRE III. — **Le traitement de la maladie d'Addison** 90

A. — Les trois types de traitement 91

I. *Le traitement hormonal* 91

II. *La thérapeutique saline* 96

III. *Le régime pauvre en potassium* 99

B. — Applications pratiques 104

I. *L'addisonien pendant la phase chronique de sa maladie.* 104

II. *L'addisonien en période de crise d'insuffisance surrénale aiguë* 108

III. *Prophylaxie de la maladie d'Addison* 111

C. — Résultats thérapeutiques 113

CONCLUSIONS 117

BIBLIOGRAPHIE 123

21273. — Bordeaux, Imprimeries Delmas, 6, place Saint-Christoly. — 1939